Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. M. Siess

Der Parietalzellgehalt in Biopsieproben menschlicher Corpusschleimhaut

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ULRIKE BRIGITTE EICHHORST
aus Ebingen

1984

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. M. Siess

Der Parietalzellgehalt in Biopsieproben menschlicher Corpusschleimhaut

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ULRIKE BRIGITTE EICHHORST
aus Ebingen

1984

Dekan:	Prof. Dr. med. G. Fichtner
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. H.-J. Ruoff
2. Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. H. Schomerus

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Ruoff für die Betreuung, die wertvollen Anregungen und seinen mir immer gewährten wissenschaftlichen Rat bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. H. Malchow danke ich für die Bereitstellung der zu dieser Arbeit benötigten Biopsien.

Herrn Beer danke ich für seine hilfreiche Unterstützung bei der Erprobung der Methodik und Frau Frisch für die sorgfältige Übertragung der Abbildungen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536524_0015

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINFÜHRUNG	1
2. METHODIK	6
2.1. Patienten	6
2.2. Aufarbeitung der Gewebeproben	6
2.3. Bestimmung der Zellzahlen (Gesamt-, Parietal- und Nichtparietalzellzahl)	7
2.4. Histologische Beurteilung	8
2.5. Verwendete Substanzen, Lösungen und Enzyme	10
2.6. Statistische Auswertung	12
3. ERGEBNISSE	13
3.1. Ermittlung der optimalen Bedingungen für die Zellisolation aus Biopsieproben	13
3.1.1. Inkubationsdauer	13
3.1.2. Enzymkonzentrationen (Pronase und Kollagenase)	15
3.1.3. Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA)	15
3.1.4. Biopsiegewicht und Zellzahl/mg Gewebe	18
3.1.5. " " " /Biopsie	18
3.1.6. Zusammenfassung	21
3.2. Mehrfachbestimmungen	21
3.2.1. Zellzahl in verschiedenen Biopsien von einem Patienten	21
3.2.2. Zellzahl bei Erst- und Kontroll-untersuchung	22
3.3. Häufigkeitsverteilung von Gesamt- und Parietalzellen	22
3.4. Gesamt- und Parietalzellen bei Männern und Frauen	25
3.5. Gesamt- und Parietalzellen in Abhängigkeit vom Alter	27
3.5.1. ohne Berücksichtigung der histologischen Diagnose	27

Seite

3.5.2. mit Berücksichtigung der histologischen Diagnose 29
3.6. Gesamt- und Parietalzellen in Abhängigkeit von der histologischen Diagnose 33
3.7. Gesamt- und Parietalzellen bei chronisch atrophischer Gastritis 35
3.8. Gesamt- und Parietalzellen bei chronisch atrophischer Gastritis ohne und mit intestinaler Metaplasie 36

4. DISKUSSION 37
4.1. Erläuterungen zur Methodik 37
4.2. Parietalzelldichte 41
4.2.1. bei Männern und Frauen 41
4.2.2. in verschiedenen Altersstufen 41
4.2.3. unter pathologischen Bedingungen 42
4.3. Repräsentativität der Biopsiezellzahl für die gesamte Corpusschleimhaut 42
4.4. Gesamtparietalzellmasse 45
4.4.1. Berechnung in der Literatur 45
4.4.2. Berechnung auf Grund der eigenen Ergebnisse 46
4.4.3. Parietalzellmasse bei Männern und Frauen 48
4.4.4. Parietalzellmasse in verschiedenen Altersstufen 48
4.4.5. Parietalzellmasse unter pathologischen Bedingungen 49
4.5. Parietalzellzahl und Säuresekretion 50
4.5.1. bei Männern und Frauen 50
4.5.2. in verschiedenen Altersstufen 50
4.5.3. unter pathologischen Bedingungen 51

5. ZUSAMMENFASSUNG 54

6. LITERATURVERZEICHNIS 56

Abkürzungen

DTT	1,4-Dithiothreitol
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure
Hepes	N-2-Hydroxyäthylpiperazin-N-äthansulfonsäure
PUK	Protease Unit Kaken
Tris	Trihydroxymethylaminomethan
GZ	Gesamtzellen
PZ	Parietalzellen
% PZ	prozentualer Parietalzellgehalt
GPZM	Gesamtparietalzellmasse
o.B.	typisch aufgebaute Corpusschleimhaut
OG I	geringgradige Oberflächengastritis
OG II	ausgeprägte Oberflächengastritis
c.a.G.	chronisch atrophische Gastritis

1. EINFÜHRUNG

Die säuresezernierende Schleimhaut des Magens (Corpusregion) ist aus sehr unterschiedlichen Zelltypen mit verschiedenen Funktionen zusammengesetzt. Dies gewährleistet einerseits verdauungsaktive Produkte in das Magenlumen zu sezernieren und andererseits den Magen vor Selbstverdauung zu schützen.

In der Forschung über pathophysiologische Vorgänge in der Magenschleimhaut sind die Parietalzellen mit ihrer Säureproduktion schon immer von zentralem Interesse gewesen. Durch die aktive Leistung der Parietalzellen wird die Wasserstoffionenkonzentration von 0,00005 mmol/l im Plasma auf 150 - 170 mmol/l im Magensaft erhöht, die Cl^-- Konzentration von 108 mmol/l auf 170 mmol/l und nicht zuletzt die K^+- Konzentration auf das 5-fache der Plasmakonzentration. Daneben sind die Parietalzellen auch für die Produktion des zur Aufnahme von Vitamin B_{12} notwendigen Castleschen Intrinsic-Faktors verantwortlich.

Die Hauptzellen bilden die proteolytisch wirkenden Pepsine, die neben der Säure, eine weitere für die Eiweißverdauung wichtige Komponente des Magensaftes darstellen. Im Hals der Corpusdrüsen sitzen die Nebenzellen, die für die Regeneration der zugrundegegangenen, abgeschilferten, ausdifferenzierten Zellen verantwortlich sind und ferner die mukoiden Zellen, die den Schleim produzieren. Von den weiteren Zelltypen, die in der Schleimhaut vorkommen, seien die Mastzellen als Histaminspeicher und die enterochromaffinähnlichen Zellen mit noch unbekannter, möglicherweise endokriner Funktion genannt.

Acetylcholin, Histamin und Gastrin sind die drei wichtigsten Sekretagoga, die die exkretorische Magensekretion stimulieren. Ursache einer erhöhten Säuresekretion kann ein verstärkter Vagotonus, eine erhöhte Parietalzellmasse oder eine gesteigerte Aktivität der gastrinproduzierenden G-Zellen des Magenantrums sein. Von vielen Autoren ist der histologische Befund der Magenschleimhaut aus der Corpusregion zur Säuresekretionskapazität nach Stimulation mit Histamin in Beziehung gesetzt worden. Dabei zeigte sich, daß mit zunehmendem Schweregrad der entzündlichen und atrophischen Veränderungen die HCl-Ausscheidung deutlich abfällt (JOSKE et al., 1955; PERRIER et al., 1961; KRENTZ, 1964 a-c; ROHRER & WELSH, 1967; BURHOL et al., 1968, 1973; DESAI et al., 1968; KONTUREK & URBAN, 1969; SCHMIDT et al., 1970). Andere Autoren verglichen die Säuresekretionskapazität nach Stimulation mit Histamin mit der Parietalzellmasse. So teilen TONGEN (1950), LAMBERT (1972) und STAVE et al. (1978) mit, daß diese beiden Parameter eng miteinander korrelieren. Genauere und ausführlichere Angaben finden sich bei GUISS & STEWART (1948), CARD & MARKS (1960), MYREN et al. (1963), SCHMIDT et al. (1972) und CHENG et al. (1977).

Um die Parietalzellen quantitativ zu erfassen haben diese Autoren verschiedene Methoden benützt:
1. Am häufigsten wurden histologische Färbetechniken angewandt. Da jedoch Gastrobiopsien sehr klein sind, nach eigenen Messungen betrug das Biopsiegewicht 0,5 - 7,8 mg, ist es äußerst schwierig, das Gewebe vor der histologischen Verarbeitung richtig zu orientieren, und längsgeschnittene Foveolae werden daher in den Proben selten gefunden. Dies gilt aber neben einer Exzisionstiefe bis zur muscularis mucosae als Voraussetzung für eine korrekte Zählung. CARD & MARKS (1960) sowie andere (GUISS & STEWART, 1948; TONGEN, 1950; CHENG et al., 1977; STAVE et al., 1977) verwendeten

zur Bestimmung der Parietalzellzahl Streifen von zuvor in Formalin fixierten Resektionspräparaten. Die Streifen wurden in Paraffin eingebettet, geschnitten und mit PAS, Hämatoxylin und Eosin gefärbt (Schleimhautzellen - rot, Hauptzellen - blau, Parietalzellen - gelb). Aus der Größe des resezierten Magenteiles wurde das Ausmaß der säureproduzierenden Fläche bestimmt. Bei diesem Vorgehen waren zwei Korrekturen erforderlich. Zum einen mußte der Schrumpfung des Gewebes Rechnung getragen werden, zum anderen mußten die Kernfragmente, wie bei ABERCROMBIE (1946) beschrieben, mitberücksichtigt werden. Der endgültige Korrekturfaktor ergab sich dann aus der Multiplikation der Einzelkorrekturen. Die korrigierte Zellzahl/Flächeneinheit (= Korrekturfaktor Durchschnitt der gezählten Zellen/Flächeneinheit) konnte damit berechnet werden. Sie betrug im Durchschnitt 45 % der gezählten Zellen/Flächeneinheit. Außerdem mußte nach der Methode von MARENGO (1944) die mittlere Schnittdicke bestimmt werden. TONGEN (1950) forderte, daß auf Grund der Variationen in der Parietalzellzahl in verschiedener Tiefe der Schleimhaut die Zellen in einem Streifen über die gesamte Schleimhautdicke gezählt werden müssen. Um die Kerne zu erkennen, ist bei dieser Methode eine große Vergrößerung im Mikroskop notwendig.

2. Eine etwas andere Möglichkeit die Parietalzellmasse zahlenmäßig zu bestimmen, beruht auf einer histochemischen Methode. Die Parietalzellen werden unter Verwendung der Succinatdehydrogenasereaktion bei SCHMIDT et al. (1972) mit Na-Succinat als Substrat und Tetra-Nitro-BT als Elektronenakzeptor, bei MYREN et al. (1963) mit einer Lösung, die MTT (3-(4,5-Dimethylthiazolyl-2)-2,5 Diphenyltetrazoliumbromid) als Wasserstoffakzeptor enthält, markiert. Dabei erhält man neben der Zellidentifikation auch Auskunft über den Funktionszustand der Parietalzelle. Die Zählung der SDH-aktiven Parietalzellen erfolgte mit Hilfe eines Okularnetzmikrometers. Allerdings sind bei dieser

Methode Kryostatschnitte erforderlich. Bequemer wäre es, wenn mit Paraffinschnitten gearbeitet werden könnte.
3. Ferner bedienten sich STAVE et al. (1978) einer fluoreszensmikroskopischen Methode. Sie untersuchten die Paraffinschnitte nachdem diese mit Eosin oder Azophloxin in Kombination mit Hämatoxylin oder PAS gefärbt worden waren. Die Zählung der Parietalzellen wurde dadurch erheblich erleichtert.
4. Auch eine immunhistochemische Methode kam zur Anwendung. Mit Parietalzellantikörpern konnten KOGAWA (1975) und STAVE et al. (1977) die Parietalzellen der in Paraffin eingebetteten Magenschleimhaut gut markieren.
5. Schließlich führt auch eine indirekte Methode über die Säuresekretion ebenfalls zur Bestimmung der Parietalzellmasse. Allerdings muß man dann von der Annahme ausgehen, daß 10^9 Parietalzellen nach maximaler Stimulation mit Histamin 26 mval H^+/h sezernieren. Diese Relation wurde von CARD & MARKS (1960) aufgestellt und beruht auf den von diesen Autoren ermittelten Daten entsprechend der oben beschriebenen Methode zur Bestimmung der Parietalzellzahl.

Die bislang angewandten histologischen, histochemischen und immunhistochemischen Untersuchungen sind sehr aufwendig und zum Teil auch ungenau, da erhebliche Korrekturmaßnahmen erforderlich sind. Diese Methoden erlauben es außerdem nicht die Parietalzellzahl pro mg Gewebe anzugeben. Deshalb wurde versucht ein Verfahren zu entwickeln, das es ermöglicht, den tatsächlichen Gehalt an Parietalzellen und anderen Zellen in einer Biopsieprobe zu bestimmen.
Dabei stellte sich die Frage, ob die neuerdings zur Zellisolation verwendeten Methoden, die zur Proteolyse die Enzyme Kollagenase und Pronase einsetzen, in der Lage sind, Biopsiematerial aus menschlicher Magenschleimhaut aufzulösen und die Zellen zu isolieren um damit auch zu quantitativen Aussagen zu kommen.

Es wurde eine derartige Methode ausgearbeitet und ihre Validität an einem Patientenkollektiv überprüft. Anschließend wurde mit Hilfe dieser Methode die Parietalzellzahl bei Gastritiden unterschiedlichen Schweregrades bestimmt.

2. METHODIK,

2.1. Patienten

Bei 192 Patienten der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen, die aus diagnostischen Gründen endoskopiert wurden, wurden neben den üblichen Biopsien aus Corpus, Antrum und oberem Duodenum für die histologische Diagnose (Prof. Oehlert, Pathologisches Institut der Universität Freiburg) drei Gewebeproben aus der säureproduzierenden Corpusregion an der Vorderwand des Magens für die Zellisolierung und -zählung entnommen. Genaue Angaben über die Zusammensetzung des Patientengutes finden sich in Tabelle 1 unter Punkt 2. 4. Die Endoskopie der Patienten erfolgte nach ca. 12-stündiger Nahrungskarenz im Laufe des Vormittags (Prämedikation: 0,25 mg Atropin, bei Bedarf 20 - 40 mg Scopolamin-N-butylbromid (Buscopan®)i.v.). Die Biopsien wurden in ein mit Nährlösung (Standard-Puffer s. Methodik 2.5) gefülltes Eppendorfgefäß gegeben und bis zur Aufarbeitung ab 13 Uhr desselben Tages in einer Kühlbox bei $+4^{o}C$ aufbewahrt. Die Aufarbeitung der Proben erfolgte im Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen. Die Gewebeproben hatten ein Feuchtgewicht zwischen 0,5 und 7,8 mg (Durchschnittsgewicht: 3,4 mg). Sie erstreckten sich vom Oberflächenepithel bis zur Lamina muscularis mucosae, was auf Grund der histologischen Diagnose der übrigen Biopsieproben angenommen werden konnte.

2.2. Aufarbeitung der Gewebeproben

Mittels Filterpapier wurde die der Biopsie anhaftende Flüssigkeit des Aufbewahrungsmediums entfernt, mit einer

feinen Schere die Biopsie auf einem U-Glas zerkleinert und auf einer Waage das Gewicht der einzelnen Biopsie auf 1/10 mg genau in einem Reagenzglas bestimmt. In jedes Reagenzglas gab man 2 ml Lösung A (s. Methodik 2.5) mit 0,1 % Kollagenase und 0,5 % Pronase sowie einen Rührmagneten und inkubierte das Gewebe für 25 min bei 37°C im Wasserbad. Durch die Enzyme wurden die Zellen aus dem Gewebeverband innerhalb dieser Zeit völlig herausgelöst. Anschließend wurde der Reagenzglasinhalt in Eppendorfgefäße überführt und 1 min bei 3000 g zentrifugiert. Der zellfreie Überstand wurde verworfen und das Sediment mit einem Schüttler in 100 µl SP-Puffer (s. Methodik 2.5), der 10^{-4} mol/l DTT (1,4-Dithiothreitol) enthielt, resuspendiert. Dieser Zellsuspension wurden 20 µl Trypanblau (Konzentration: 10^{-4} mol/l) zugesetzt, und anschließend die isolierten Corpusschleimhautzellen in einer Neubauer Zählkammer unter dem Phasenkontrastmikroskop (Zeiss) bei 40-facher Vergrößerung ausgezählt.
Die Parietalzellen unterschieden sich vor allem durch ihre Größe (im Ø 15,5 µm) von den Nichtparietalzellen (im Ø 9,5 µm). Außerdem hoben sie sich durch ihre intrazelluläre Granulation (Mitochondrien) ab. Ihre Identifikation war somit leicht möglich. Erythrozyten wurden bei der Zählung nicht berücksichtigt, wohl aber Leukozyten und Plasmazellen sofern sie vorhanden waren.

2.3. Bestimmung der Zellzahlen (Gesamt-, Parietal- und Nichtparietalzellzahl)

Folgende Zahlenwerte wurden bei jeder Biopsie ermittelt: 1. Gesamt- und Parietalzellen wurden in einer Zählkammer ausgezählt und 2. Nichtparietalzellen pro mg Gewebe und prozentualer Anteil der Parietalzellen an der Gesamtzellzahl aus diesen Werten berechnet.

Berechnung der Gesamtzellen pro mg Gewebe:

$$\text{Gesamtzellen/mg Gewebe} = \frac{\text{Zellzahl/Gruppenquadrat der Neubauerkammer} \cdot 30\,000}{\text{Gewicht der Biopsie (mg)}}$$

Der Faktor 30 000 ergibt sich aus dem Quotienten des Resuspensionsvolumen (120 µl) zu dem Volumen eines Gruppenquadrates der Neubauerkammer ($V_{Gr.qu.} = 0{,}2^2 \cdot 0{,}1\ mm^3 = 0{,}004\ mm^3$). Je Gewebeprobe wurden 30 bis 40 Gruppenquadrate ausgezählt.

Berechnung des Parietalzellgehaltes der Corpusschleimhaut:

$$\text{Parietalzellgehalt (\%)} = \frac{\text{ausgezählte Parietalzellen} \cdot 100}{\text{ausgezählte Gesamtzellen}}$$

Berechnung der Parietalzellen pro mg Gewebe:

$$\text{Parietalzellen/mg Gewebe} = \frac{\text{Gesamtzellen/mg Gewebe} \cdot \text{\% Parietalzellen}}{100}$$

Berechnung der Nichtparietalzellen pro mg Gewebe:
Nichtparietalzellen/mg Gewebe =
Gesamtzellen/mg Gewebe - Parietalzellen/mg Gewebe.

Pro Patient wurden aus jeweils drei Gewebeproben die Zellen isoliert und die verschiedenen Parameter auf diese Weise ermittelt. Anschließend wurde der jeweilige Mittelwert gebildet und dieser für die weiteren Berechnungen verwendet.

2.4. Histologische Beurteilung

Das untersuchte Patientenkollektiv wurde entsprechend der histologischen Diagnose der Corpusschleimhaut (Oehlert, 1978) in folgende vier Gruppen eingeteilt:

1. Patienten mit typisch aufgebauter Corpusschleimhaut = o.B.: nicht verbreitertes Oberflächenepithel und in der Tiefe regelrecht angeordnete Parietal- und Hauptzellen.

2. Patienten mit geringgradiger Oberflächengastritis = OG I: entzündlich verbreitertes Oberflächenepithel, in der Tiefe aber regelrecht angeordnete Parietal- und Hauptzellen.

3. Patienten mit ausgeprägter Oberflächengastritis = OG II: entzündlich verbreitertes Oberflächenepithel, entzündliche Infiltrate, die zwischen die Hauptdrüsen mit ihren Parietal- und Hauptzellen einstrahlen; eine Verringerung der Parietal- und Hauptzellen besteht jedoch nicht.

4.a) Patienten mit chronischer Gastritis mit beginnender Schleimhautatrophie = c.G. + A.: Verringerung der Parietal- und Hauptzellen, lymphatische Hyperplasie bzw. lymphatische plasmazelluläre Infiltrate.

4.b) Patienten mit ausgeprägter chronisch atrophischer Gastritis = a.c.a.G.: Parietal- und Hauptzellen wurden nicht angetroffen, meist intestinale Metaplasie, foveoläre Hyperplasie bzw. vergrößerte Lymphfollikel und lymphoplasmazelluläre Infiltrate.

Die intestinale Metaplasie im Corpusbereich fand sich generell nur bei chronisch atrophischer Gastritis.

In Tabelle 1 finden sich die Angaben über Anzahl, Zusammensetzung und Durchschnittsalter der vier Kollektive. Weitere Aufschlüsselungen in Untergruppen werden an entsprechender Stelle bei den Ergebnissen erläutert.

Tab. 1:

histologische Diagnose	Anzahl	Männer/Frauen	Alter (Bereich)	Durchschnittsalter
o.B.	95	Männer: 51 Frauen: 44	19 - 78 17 - 76	40 42
OG I	49	Männer: 33 Frauen: 16	20 - 78 22 - 84	48 53
OG II	36	Männer: 19 Frauen: 17	28 - 62 20 - 81	47 52
c.a.G.	12	Männer: 4 Frauen: 8	45 - 68 49 - 73	55 63

2.5. Verwendete Substanzen, Lösungen und Enzyme

Stammlösungen

Lösung I = Krebslösung (5-fach konzentriert)

$NaH_2PO_4 \cdot H_2O$: 2,5 mmol/l
$Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$: 5,0 mmol/l
$NaHCO_3$: 100 mmol/l
NaCl : 350 mmol/l
KCl : 25 mmol/l
Glukose : 55 mmol/l

Lösung II (100-fach konzentriert)
Na_2-EDTA (Äthylendiamintetraessigsäure): 100 mmol/l

Lösung III (5-fach konzentriert)
Hepes (N-2-Hydroxyäthylpiperazin-N-äthansulfonsäure):
250 mmol/l

Lösung IV (100-fach konzentriert)
$CaCl_2 \cdot 2H_2O$: 100 mmol/l
$MgCl_2 \cdot 6H_2O$: 150 mmol/l

Gebrauchslösungen

Lösung A
20 Vol.% Lösung I
1 Vol.% Lösung II
20 Vol.% Lösung III
59 Vol.% H_2O
2 % Albumin aus Rinderserum

SP-Puffer (Standard-Puffer)
20 Vol.% Lösung I
20 Vol.% Lösung III
1 Vol.% Lösung IV
59 Vol.% H_2O
0,1 % Albumin aus Rinderserum

SP-Puffer und Lösung A wurden mit Tris (Trihydroxymethylaminomethan)-Puffer, Konzentration 1 mol/l, auf einen pH von 7,4 eingestellt.

Albumin wurde von den Behring Werken, Marburg, Hepes, DTT und Trypanblau von Serva Feinbiochemica, Heidelberg, sämtliche anderen für die Lösungen benötigten Substanzen von E. Merck AG, Darmstadt bezogen.

Enzyme

Kollagenase aus Clostridium histolyticum (Sigma, St. Louis)

Pronase aus Streptomyces griseus
Pronase P: 45 000 PUK units/g (Serva, Heidelberg)
Pronase P:100 000 PUK units/g (Serva, Heidelberg)
Pronase E: 70 000 PUK units/g (E. Merck AG, Darmstadt)
(PUK = Protease Unit Kaken)

In Lösung A wurden stets 0,1 % Kollagenase und 0,5 % Pronase aufgelöst und dann als Inkubationsmedium verwendet.

EDTA und Pronase wurden auf ihre optimale Konzentration hin ausgetestet. Desgleichen wurden verschiedene Inkubationszeiten geprüft.

2.6. Statistische Auswertung

Die Verteilung der Zellzahlen wurde graphisch mit Hilfe des Wahrscheinlichkeitsnetzes geprüft und festgestellt, daß die Magenschleimhautzellen sowie die Parietalzellen annähernd normal verteilt sind. Innerhalb der einzelnen Gruppen wurden die Mittelwerte, die Standardabweichung und der Fehler des Mittelwertes berechnet. Zur Prüfung der Unterschiede zwischen den Mittelwerten wurde der t-Test für Gruppen nach Student herangezogen. Bei diesem Test und bei der Berechnung des Korrelationskoeffizienten r wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 5 % ($p < 0,05$) als signifikant erachtet.

3. ERGEBNISSE

3.1. Ermittlung optimaler Bedingungen für die Zellisolation aus Biopsieproben

3.1.1. Inkubationsdauer (Abb. 1 und Tab. 2)

Um den Einfluß des Inkubationsmediums mit den Enzymen Pronase und Kollagenase auf die Zellzahl zu untersuchen, wurden Magenschleimhautzellen der Ratten isoliert. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da in diesen Versuchen größere Zellmengen erforderlich waren, die durch Biopsiematerial allein nicht abgedeckt werden konnten.
Pro Versuch mit jeweils 7 Ansätzen à 2 ml Lösung A (s. Methodik 2.5) mit 0,5 % Pronase und 0,1 % Kollagenase wurden zwischen 1 000 000 und 1 500 000 aus Rattenmagenschleimhaut isolierte Zellen inkubiert und nach 5, 10, 15, 20, 30 und 40 min die noch vorhandenen Zellen gezählt. Die Zellzahl nimmt während der ersten 10 min annähernd zeitlinear ab, bleibt dann die folgenden 15 min etwa konstant und fällt anschließend wieder ab. Nach 25 min hat der Ausgangswert um 20 %, nach 40 min um 30 % abgenommen.

Tab. 2: Zellzahl in Abhängigkeit von der Inkubationsdauer (Ausgangswert = 100 %), N = 5, Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

Inkubationsdauer in min	Zellen in % des Ausgangswertes
0	100
5	89,5 ± 4,12
10	82,2 ± 3,33
15	85,4 ± 2,93
20	82,4 ± 4,94
25	79,2 ± 5,38
30	67,1 ± 7,20
40	70,4 ± 5,85

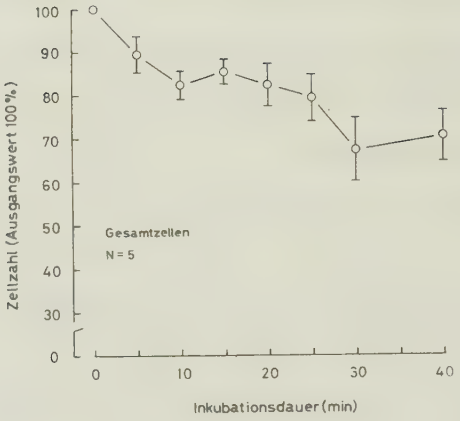

Abb. 1: Einfluß der Inkubationsdauer auf die Zellzahl (Ausgangswert = 100 %).
Pro Versuch wurden in jeweils 7 Ansätzen à 2 ml Lösung A mit 0,5 % Pronase und 0,1 % Kollagenase zwischen 1 000 000 und 1 500 000 aus Rattenmagenschleimhaut isolierte Zellen bei 37°C inkubiert und zu den angegebenen Zeiten die Zellzahlen bestimmt. N = 5, Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

3.1.2. Enzymkonzentrationen (Pronase und Kollagenase, Abb. 2 und Tab. 3)

Gewebeproben von Probanden mit normaler Corpusschleimhaut wurden bei 37°C in Lösung A 25 min lang inkubiert. Um die Zellen aus dem Gewebeverband herauszulösen enthielt Lösung A 0,1 % Kollagenase und verschiedene Testkonzentrationen an Pronase. Wurden weniger als 0,375 % Pronase verwendet, so löste sich die Biopsie nicht mehr vollständig auf. Bei Erhöhung der Pronasekonzentration von 0,375 % auf 0,5 % nahm sowohl die Gesamt- als auch die Parietalzellzahl/mg Gewebe zu. Die Erhöhung der Pronasekonzentration auf 0,8 %, 1 % und 2 % reduzierte die Gesamtzellen/mg Gewebe und die Parietalzellen/mg Gewebe signifikant. Der prozentuale Parietalzellanteil erhöhte sich mit zunehmender Pronasekonzentration ebenfalls signifikant.

Tab. 3: Einfluß verschiedener Pronasekonzentrationen auf GZ, PZ und % PZ, N = 4 - 8, Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

% Pronase in Lösung A	10^3 GZ/mg Gewebe	10^3 PZ/mg Gewebe	% PZ
0,25 %	n.a.	n.a.	n.a.
0,375 % N = 4	22,9 ± 2,72	1,52 ± 0,47	6,45 ± 1,57
0,5 % N = 8	29,5 ± 2,01	2,17 ± 0,39	6,61 ± 0,85
0,8 % N = 6	18,0 ± 1,39	1,69 ± 0,21	9,67 ± 1,46
1,0 % N = 5	15,9 ± 1,65	1,66 ± 0,28	10,2 ± 0,72
2,0 % N = 4	7,70 ± 1,12	0,95 ± 0,16	12,3 ± 0,85

n.a. = nicht aufgelöst

3.1.3. Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA, Abb. 3 und Tab. 4)

Pro Versuch wurden Biopsieproben derselben Corpusschleimhaut in Lösung A mit 0,5 % Pronase und 0,1 % Kollagenase

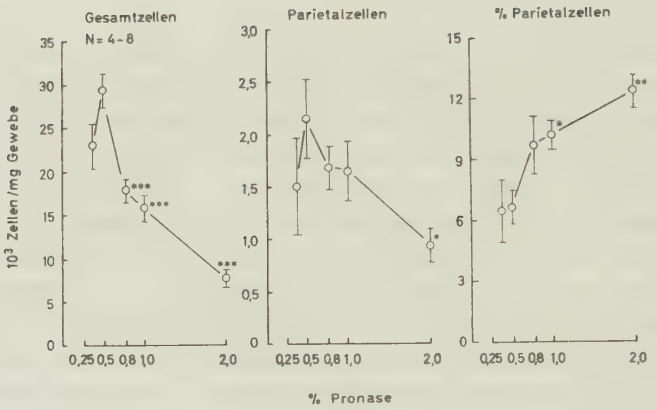

Abb. 2: Zellzahl/mg Biopsiefeuchtgewicht in Abhängigkeit von der Pronasekonzentration. GZ/mg Gewebe (links), PZ/mg Gewebe (Mitte) und % PZ (rechts).
In 2 ml Lösung A, die 0,1 % Kollagenase und 0,375 %, 0,5 %, 0,8 %, 1 % oder 2 % Pronase enthielt, wurde jeweils eine Geweboprobe bei 37°C für 25 min inkubiert.
N = 4 - 8, Werte: $\overline{x} \pm s_{\overline{x}}$, * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$ im Vergleich mit den Werten bei 0,5 % Pronase.

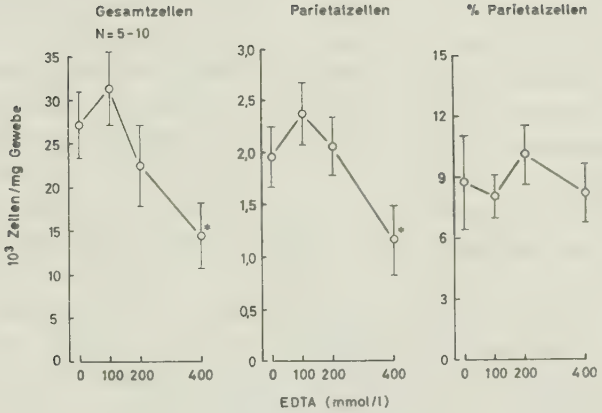

Abb. 3: Zellzahl/mg Biopsiefeuchtgewicht in Abhängigkeit von der EDTA-Konzentration. GZ/mg Gewebe (links), PZ/mg Gewebe (Mitte) und % PZ (rechts). Gewebeproben derselben Corpusschleimhaut wurden mit ansteigenden EDTA-Konzentrationen bei 37°C für 25 min inkubiert. Die Lösung A enthielt stets 0,5 % Pronase und 0,1 % Kollagenase.
N = 5 - 10, Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, * = $p < 0{,}05$ im Vergleich mit dem Wert bei 100 mmol/l EDTA.

25 min lang bei 37°C inkubiert. Die Testkonzentrationen enthielten 0, 100, 200 und 400 mmol/l EDTA. Unter 100 mmol/l EDTA nahm die Gesamt- und Parietalzellzahl/mg Gewebe zunächst zu, fiel dann aber bei EDTA-Konzentrationen von über 100 mmol/l konstant ab. Bei 400 mmol/l EDTA war sowohl die Gesamtzellzahl als auch die Parietalzellzahl/mg Gewebe signifikant erniedrigt ($p < 0{,}025$ bzw. $p < 0{,}05$). Der prozentuale Anteil der Parietalzellen änderte sich nur unbedeutend. Der höchste Wert wurde bei 200 mmol/l EDTA erzielt.

Tab. 4: Einfluß verschiedener EDTA-Konzentrationen auf GZ, PZ und % PZ, N = 5 - 10, Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

mmol/l EDTA in Lösung A	10^3 GZ/mg Gewebe	10^3 PZ/mg Gewebe	% PZ
0 N = 10	27,2 ± 3,83	1,95 ± 0,29	8,78 ± 2,30
100 N = 10	31,4 ± 4,24	2,36 ± 0,30	8,05 ± 1,08
200 N = 7	22,5 ± 4,68	2,05 ± 0,28	10,1 ± 1,47
400 N = 5	14,5 ± 3,75	1,16 ± 0,34	8,20 ± 1,45

3.1.4. Biopsiegewicht und Zellzahl/mg Gewebe

Die Frage ob das Biopsiegewicht Einfluß auf die Zellzahl/mg Gewebe hat, wurde mit den Biopsieproben von 93 magengesunden Patienten durch Berechnung des Korrelationskoeffizienten überprüft. Dabei ließ sich kein Einfluß der Biopsiegröße bzw. des Biopsiegewichtes auf die Gesamtzellzahl/mg Gewebe und auf die Parietalzellzahl/mg Gewebe nachweisen.

3.1.5. Biopsiegewicht und Zellzahl/Biopsie (Abb.4 und 5)

Die Abbildungen 4 und 5 zeigen die Verhältnisse, wenn die Biopsiegewichte der 93 magengesunden Patienten gegen die pro Probe gezählten Zellen aufgetragen werden. Wie sich

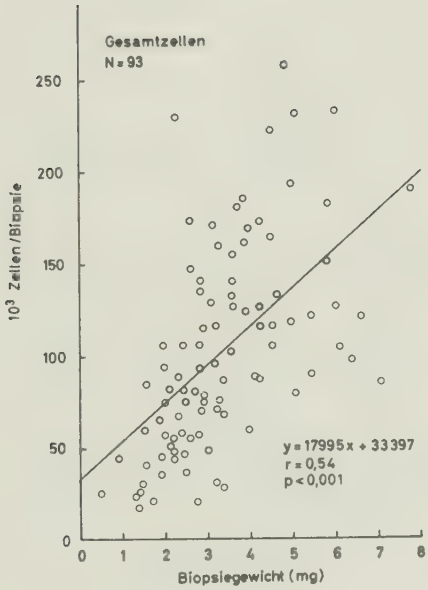

Abb. 4: GZ/Biopsie in Abhängigkeit vom Biopsiefeuchtgewicht von 93 magengesunden Patienten.

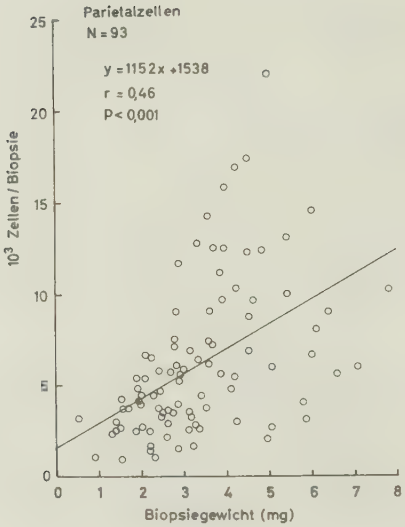

Abb. 5: PZ/Biopsie in Abhängigkeit vom Biopsiefeuchtgewicht von 93 magengesunden Patienten.

eindeutig zeigte, beteht ein Zusammenhang zwischen Zellzahl/Biopsie und Biopsiegewicht, sowohl bei den Gesamtzellen ($r = 0{,}54$; $p < 0{,}001$) als auch bei den Parietalzellen ($r = 0{,}46$; $p < 0{,}001$).

3.1.6. Zusammenfassung der Bedingungen für die Zellisolation aus Biopsieproben

1. Inkubationsdauer : t = 25 min (37°C)
2. Enzymkonzentrationen: 0,1 % Kollagenase, 0,5 % Pronase
3. EDTA-Konzentrationen: 100 mmol/l
4. Die Zellbestimmungen lassen sich in dem untersuchten Gewichtsbereich von 0,5 - 7,8 mg pro Biopsie ohne weiteres durchführen.

Die hier nicht erwähnten zusätzlichen Bedingungen sind der Methodik zu entnehmen.

3.2. Mehrfachbestimmungen

3.2.1. Zellzahl in verschiedenen Biopsien von einem Patienten

Pro Patient wurden in der Regel am Termin der Gastroskopie 3 Gewebeproben für die Zellzählung entnommen und jede separat nach den oben beschriebenen Kriterien ausgewertet. Um einen Anhalt über das Ausmaß der Streuung innerhalb der Meßwerte der Probanden zu erhalten wurde bei 87 magengesunden Patienten die Differenz der Zellzahlen zwischen größtem (W_{max}) und kleinstem (W_{min}) Wert der 3 Biopsieproben ermittelt ($D = W_{max} - W_{min}$) und daraus der Mittelwert der Differenzen errechnet. Für die Gesamtzellzahl ergab sich ein Wert von $D = 13\,767 \pm 1435$ Zellen/mg

Gewebe (N = 87, Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$), für die Parietalzellzahl von D = 1377 ± 117 Zellen/mg Gewebe (N = 87, Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). Verfährt man in analoger Weise und bildet die Differenz aus den beiden einander am nächsten zusammenliegenden Werten und berechnet daraus den Mittelwert und seinen Fehler, so erhält man für die Gesamtzellzahl D = 6207 ± 758 Zellen/mg Gewebe (N = 87, Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) und für die Parietalzellzahl D = 712 ± 82 Zellen/mg Gewebe (N = 87, Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

3.2.2. Zellzahl bei Erst- und Kontrolluntersuchung (Abb. 6 und 7)

Bei 12 Patienten, die sich an zwei verschiedenen Zeitpunkten einer Endoskopie unterzogen hatten, wurde die Differenz zwischen den jeweiligen Werten bestimmt. Dabei ergab sich eine mittlere Differenz zwischen den beiden Werten für die Gesamtzellzahl von D = 22 867 ± 5822 Zellen/mg Gewebe (N = 12, Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$), für die Parietalzellzahl von D = 758 ± 152 Zellen/mg Gewebe (N = 12, Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). Abbildung 6 gibt die bei 12 Patienten ermittelte Differenz der Parietalzellzahlen wieder. Abbildung 7 zeigt die signifikante ($P < 0{,}05$) Korrelation zwischen Erst- und Kontrolluntersuchung in bezug auf die Parietalzellzahl.

3.3. Häufigkeitsverteilung von Gesamt- und Parietalzellen

Wie die Summenhäufigkeitskurven zeigen, sind die ermittelten Gesamtzellen/mg Gewebe und die Parietalzellen/mg Gewebe der 95 Kontrollen annähernd normal verteilt. Die Überprüfung der Zellzahlen auf ihre Verteilung in den verschiedenen Gruppen mit Gastritis zeigte dasselbe. Nachfolgende Minimal- und Höchstwerte wurden bei den magengesunden Patienten und bei den verschiedenen Gastritiden ausgezählt:

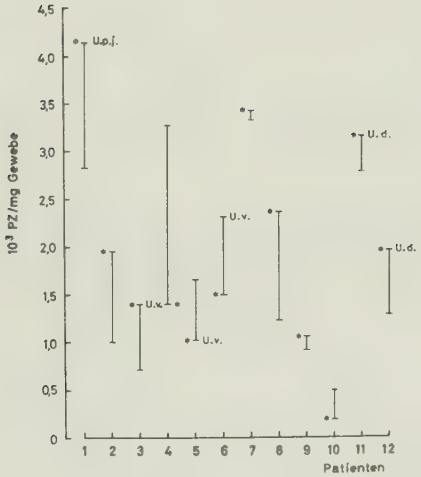

Abb. 6: PZ/mg Gewebe bei einer Erst- und Kontrolluntersuchung von 12 Patienten (U.p.j.: Ulcus pepticum jejuni, U.v.: Ulcus ventriculi, U.d.: Ulcus duodeni, nicht bezeichnet: normale Schleimhaut).

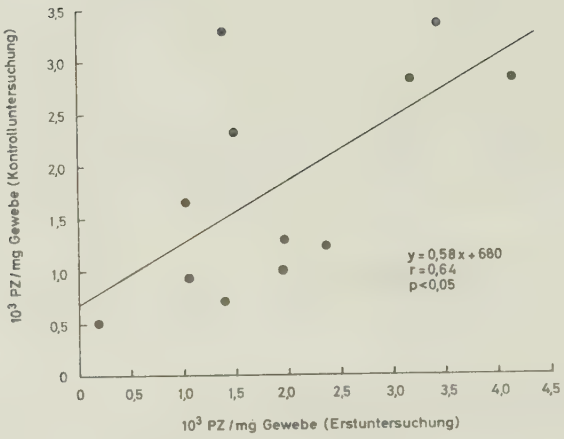

Abb. 7: Korrelation zwischen PZ/mg Gewebe aus jeweils 3 Biopsien einer Erstuntersuchung und einer Kontrolluntersuchung.

Gesamtzellen/mg Gewebe	: o.B.	7 589 -	101 129
	OG I	10 736 -	100 078
	OG II	12 539 -	97 048
	c.a.G.	18 055 -	96 360
Parietalzellen/mg Gewebe:	o.B.	375 -	6 120
	OG I	349 -	5 402
	OG II	194 -	6 070
	c.a.G.	189 -	2 604

3.4. Gesamt- und Parietalzellen bei Männern und Frauen (Tab. 5)

Gesamt- und Parietalzellzahl pro mg Gewebe sowie der prozentuale Parietalzellgehalt sind in Tabelle 5 nach Geschlechtern aufgeschlüsselt. Die Zellzahlen unterscheiden sich bei den Geschlechtern nur geringfügig. Die Gesamtzellzahl pro mg Gewebe der Frauen ist gegenüber den Männern in den Gruppen o.B., OG I und OG II leicht erhöht (n.s.), bei der c.a.G. findet sich allerdings ein umgekehrtes Verhältnis ($p < 0{,}025$) dem auf Grund der geringen Fallzahl (4 Männer) wahrscheinlich keine große Bedeutung zukommt. Was die Parietalzellen betrifft, so fand man in allen Gruppen bei Männern höhere Parietalzellwerte. Diese Unterschiede ließen sich jedoch statistisch nicht sichern. Entsprechend den geringen Unterschieden zwischen Männern und Frauen wurde im folgenden nicht mehr zwischen den Geschlechtern differenziert.

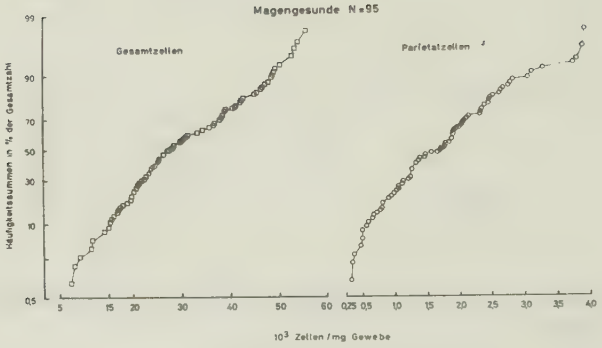

Abb. 8: Häufigkeitssummen in % der Zellzahlen von 95 magengesunden Patienten. GZ/mg Gewebe (links) und PZ/mg Gewebe (rechts).

Tab. 5: GZ, PZ und % PZ bei Männern und Frauen, N = 4 - 51, Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

	Männer		Frauen		t-Test n. Student
	10^3 GZ/mg Gewebe				
o.B.	31,5 ± 2,26	N = 51	32,1 ± 1,93	N = 44	n.s.
OG I	33,8 ± 3,30	N = 33	35,1 ± 3,98	N = 16	n.s.
OG II	41,4 ± 5,03	N = 19	42,0 ± 3,24	N = 17	n.s.
c.a.G.	57,6 ± 13,4	N = 4	31,4 ± 2,53	N = 8	$p < 0{,}025$
	10^3 PZ/mg Gewebe				
o.B.	1,95 ± 0,35	N = 51	1,87 ± 0,18	N = 44	n.s.
OG I	2,02 ± 0,19	N = 33	1,94 ± 0,21	N = 16	n.s.
OG II	1,76 ± 0,21	N = 19	1,63 ± 0,36	N = 17	n.s.
c.a.G.	1,51 ± 0,39	N = 4	1,00 ± 0,26	N = 8	n.s.
	% PZ				
o.B.	6,89 ± 0,64	N = 51	6,76 ± 0,53	N = 44	n.s.
OG I	7,37 ± 0,86	N = 33	6,26 ± 0,81	N = 16	n.s.
OG II	4,93 ± 0,70	N = 19	4,39 ± 0,94	N = 17	n.s.
c.a.G.	2,70 ± 0,58	N = 4	3,26 ± 0,84	N = 8	n.s.

n.s. = nicht signifikant

3.5. Altersabhängigkeit

3.5.1. ohne Berücksichtigung der histologischen Diagnose (Abb. 9)

Teilt man das gesamte Patientenkollektiv nach Dezennien auf und läßt den histologischen Befund außer acht, so ergeben sich folgende Resultate: die Gesamtzellzahl pro mg Gewebe nimmt mit dem Alter zu, von 30 000/mg Gewebe bei den 17 - 29-jährigen auf 40 000 bei den 50 - 59-jährigen. Bei den über 60-jährigen kommt es zu keinem weiteren Anstieg der Zellzahlen. Die Zunahme der Zellzahl im Vergleich mit den 17 - 29-jährigen ist in den beiden höchsten Altersgruppen signifikant ($p < 0{,}02$). Demgegenüber bleibt die

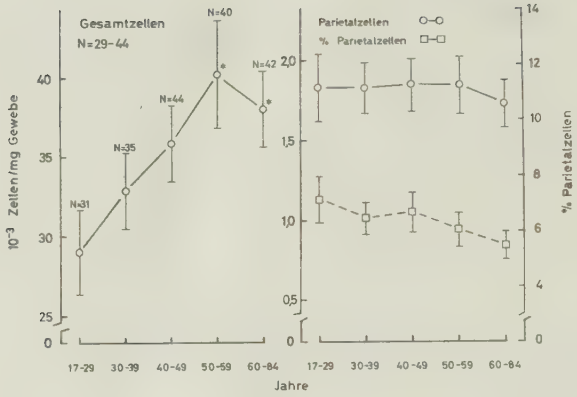

Abb. 9: GZ, PZ/mg Gewebe und % PZ in Abhängigkeit vom Alter. Die histologische Diagnose blieb unberücksichtigt.
N = 29 - 44, Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, * = $p < 0{,}02$ im Vergleich mit den 17 - 29-jährigen.

Parietalzellzahl pro mg Gewebe über die Jahre hinweg konstant. Erst im hohen Alter ist eine minimale Abnahme zu verzeichnen. Der prozentuale Anteil der Parietalzellen nimmt mit steigendem Alter stetig von 7 auf 5,5 % ab.

3.5.2. unter Berücksichtigung der histologischen Diagnose (Abb. 10, Tab. 6 und 7)

Die Patienten wurden außer nach dem Alter auch bzgl. der histologischen Diagnose aufgeschlüsselt. Tabelle 6 gibt Auskunft über die Anzahl der Untersuchten in den verschiedenen Untergruppen.

Tab. 6: Altersverteilung der Patienten entsprechend der histologischen Diagnose.

Alter	17 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 84
o.B.	22	25	16	20	12
OG I	7	4	16	8	14
OG II	-	6	9	10	9
c.a.G.	-	-	3	2	7

Magengesunde (Abb. 10)
Die Gesamtzellzahl pro mg Gewebe in Abhängigkeit vom Alter bei typisch aufgebauter Corpusschleimhaut ist bei den 30 - 39-jährigen ($p < 0,05$), den 50 - 59-jährigen ($p < 0,025$) und den 60 - 84-jährigen ($p < 0,05$) im Vergleich mit den Werten bei den 17 - 29-jährigen signifikant erhöht. Die Parietalzellzahl pro mg Gewebe und der prozentuale Parietalzellgehalt verändern sich über die Jahre hinweg nur geringfügig. Die Zunahme der Parietalzellzahl pro mg Gewebe und die leichte Abnahme des prozentualen Parietalzellgehaltes mit dem Alter unterschied sich zu den 17 - 29-jährigen nicht signifikant.

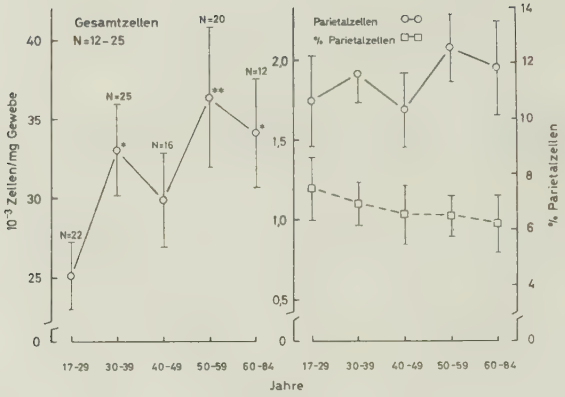

Abb. 10: Zellzahl/mg Gewebe und % PZ in Abhängigkeit vom Alter bei normaler Corpusschleimhaut. GZ/mg Gewebe (links), PZ/mg Gewebe (rechts, obere Kurve) und % PZ (rechts, untere Kurve).
N = 12 - 25, Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, * = $p < 0{,}05$, ** = $p <$ 0,025 im Vergleich mit den Werten bei den 17 - 29 -jährigen.

OG I, OG II und c.a.G. (Tab. 7)
Die übrigen in den verschiedenen Altersstufen der einzelnen Gruppen ermittelten Zellwerte sind im Vergleich zu denen der Magengesunden in Tabelle 7 zusammengefaßt.

OG I (Tab. 7)
Die Gesamtzellzahl pro mg Gewebe sowie die Parietalzellzahl pro mg Gewebe und der prozentuale Parietalzellgehalt unterscheiden sich in den verschiedenen Altersgruppen bei geringgradiger Oberflächengastritis nicht signifikant voneinander. Auf Grund der geringen Fallzahl (N = 4) ist der bei den 30 - 39-jährigen ermittelten Verminderung der Gesamt- und Parietalzellen keine große Bedeutung beizumessen. Im Vergleich zu den Magengesunden ist bei OG I die Gesamtzellzahl bei den 17 - 29-jährigen erhöht ($p < 0,01$) und die Parietalzellzahl bei den 50 - 59-jährigen erniedrigt ($p < 0,025$).

OG II (Tab. 7)
Die Gesamtzellzahl pro mg Gewebe weist bei ausgeprägter Oberflächengastritis in der Gruppe der 50 - 59-jährigen einen Gipfel mit 56 000 Zellen auf. Bei den 60 - 84-jährigen finden sich dagegen 44 000 Zellen. In diesem Bereich liegen auch die Werte in jungen Jahren. Die gefundenen Unterschiede ließen sich jedoch auf Grund der geringen Zahl der Probanden statistisch nicht sichern.
Die Parietalzellzahl pro mg Gewebe verringert sich bei OG II mit dem Alter. Die Werte bei den 60 - 84-jährigen sind gegenüber denen der 30 - 39 und 40 - 49-jährigen signifikant erniedrigt ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,02$).
Der Anteil der Parietalzellen ist bei den 40 - 49-jährigen maximal (n.s.) und sinkt erwartungsgemäß in den folgenden Jahren wieder ab.
Vergleicht man die Gesamtzellen der 50 - 59-jährigen mit OG II mit denjenigen der Magengesunden, so stellt sich eine

Tab. 7: GZ, PZ/mg Gewebe und % PZ in den verschiedenen Altersstufen bei o.B., OG I, OG II und c.a.G., Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

Alter	17 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 84
	10^3 GZ/mg Gewebe				
o.B.	25,2 ± 2,15	33,1 ± 2,91	29,9 ± 3,07	36,8 ± 4,43	33,8 ± 3,38
OG I	42,1 ± 8,41	20,5 ± 4,42	33,6 ± 5,04	32,1 ± 6,63	36,3 ± 3,51
OG II	---	40,6 ± 4,19	37,1 ± 5,01	56,2 ± 7,23	44,0 ± 5,18
c.a.G.	---	---	42,4 ± 7,04	32,9 ± 3,89	41,2 ± 9,67
	10^3 PZ/mg Gewebe				
o.B.	1,74 ± 0,28	1,91 ± 0,19	1,69 ± 0,23	2,08 ± 0,12	1,95 ± 0,29
OG I	2,21 ± 0,35	1,16 ± 0,23	2,03 ± 0,33	1,72 ± 0,16	2,23 ± 0,25
OG II	---	1,97 ± 0,44	2,09 ± 0,34	1,77 ± 0,56	1,05 ± 0,15
c.a.G.	---	---	1,13 ± 0,30	0,60 ± 0,41	1,34 ± 0,33
	% PZ				
o.B.	7,50 ± 1,13	6,96 ± 0,78	6,54 ± 1,05	6,51 ± 0,71	6,23 ± 1,03
OG I	6,14 ± 1,08	6,10 ± 1,27	7,65 ± 1,55	7,30 ± 1,68	6,81 ± 0,83
OG II	---	4,76 ± 0,83	6,45 ± 1,03	3,99 ± 1,45	3,17 ± 0,95
c.a.G.	---	---	2,80 ± 0,81	1,65 ± 1,05	3,59 ± 0,88

signifikante Erhöhung heraus ($p < 0,025$). Für die Parietalzellen und den Parietalzellgehalt ergab sich in der höchsten Altersgruppe gegenüber Probanden mit typisch aufgebauter Corpusschleimhaut eine signifikante Erniedrigung ($p < 0,025$ bzw. $p < 0,05$).

c.a.G. (Tab. 7)
Bei chronisch atrophischer Gastritis schwanken die Gesamt- und Parietalzellzahlen pro mg Gewebe sowie der prozentuale Parietalzellgehalt in Abhängigkeit vom Alter nur unerheblich (n.s.). Im Vergleich zu den Magengesunden ist bei den 50 - 59-jährigen die Parietalzellzahl pro mg Gewebe ($p < 0,05$) und der Anteil der Parietalzellen ($p < 0,05$) signifikant vermindert.

3.6. Gesamt- und Parietalzellen in Abhängigkeit von der histologischen Diagnose (Abb. 11 und Tab. 8)

Ohne Berücksichtigung von Alter und Geschlecht ergeben sich für die Gesamt- und Parietalzellzahl pro mg Gewebe, die in Tabelle 8 wiedergegebenen Daten. Im Vergleich mit den Patienten mit typisch aufgebauter Corpusschleimhaut zu denjenigen mit ausgeprägter Oberflächengastritis nimmt die Gesamtzellzahl und damit auch die Nichtparietalzellzahl signifikant zu. ($p < 0,001$). Bei chronisch atrophischer Gastritis sinkt die Gesamt- und Nichtparietalzellzahl wieder etwas ab, ist aber noch immer signifikant gegenüber der Zellzahl Magengesunder erhöht ($p < 0,02$). Die Parietalzellzahl pro mg Gewebe nimmt mit dem Entzündungsgrad der Corpusschleimhaut ab. Sie ist bei chronisch atrophischer Gastritis mit einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0,025$ gegenüber Magengesunden und von $p < 0,02$ im Vergleich zu Patienten mit leichter Oberflächengastritis reduziert. Was den prozentualen Anteil der Parietalzellen

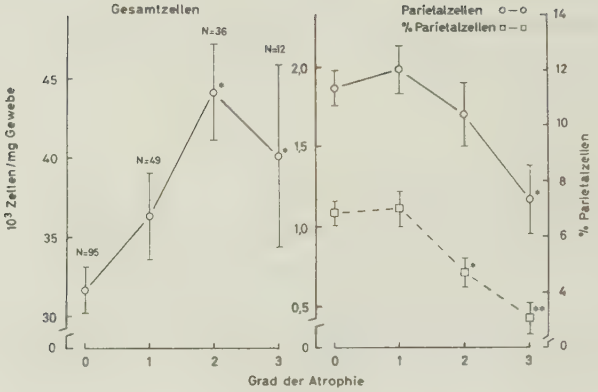

Abb. 11: GZ, PZ/mg Gewebe und % PZ in Abhängigkeit von der histologischen Diagnose. 0 = Magengesunde, 1 = OG I, 2 = OG II, 3 = c.a.G.
N = 12 - 95, Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, *= $p < 0{,}025$, **= $p < 0{,}01$ im Vergleich zu den Werten bei Magengesunden.

betrifft, so sind die Unterschiede noch gravierender. Bereits bei ausgeprägter Oberflächengastritis besteht eine signifikante Erniedrigung im Vergleich mit normaler Schleimhaut ($p < 0,01$) oder leichter Oberflächengastritis ($p < 0,02$). Dieser Unterschied wird noch markanter im Vergleich mit der chronisch atrophischen Gastritis ($p < 0,005$).

Tab. 8: Abhängigkeit der Zellzahl von der Diagnose, N = 12 - 95, Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

	10^3 GZ/mg Gewebe	10^3 PZ/mg Gewebe	% PZ
o.B. N = 95	31,5 ± 1,49	1,91 ± 0,49	6,83 ± 0,42
OG I N = 49	36,3 ± 2,77	1,98 ± 0,14	7,01 ± 0,63
OG II N = 36	44,1 ± 3,05	1,70 ± 0,20	4,68 ± 0,57
c.a.G. N = 12	40,1 ± 5,76	1,17 ± 0,22	3,07 ± 0,58

3.7. Gesamt- und Parietalzellen bei chronisch atrophischer Gastritis

Bei der histologischen Befundung (1.2.4) wurde zwischen chronischer Gastritis mit beginnender Schleimhautatrophie (c.G. + A.) und ausgeprägter chronisch atrophischer Gastritis (a.c.a.G.) unterschieden. Vergleicht man beide Gruppen, so ergibt sich bzgl. der Gesamtzellzahl kein Unterschied. Die Parietalzellzahl sowie der prozentuale Anteil der Parietalzellen war jedoch bei der a.c.a.G. erniedrigt; dieser Unterschied ließ sich bei der geringen Fallzahl statistisch nicht sichern.

Tab. 9: GZ und PZ der chronischen Gastritis mit beginnender Schleimhautatrophie (c.G. + A.) und der ausgeprägten chronisch atrophischen Gastritis (a.c.a.G.), Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

Tab. 9:

	c.G. + A. N = 8	a.c.a.G. N = 4	t-Test nach Student
10^3 GZ/mg Gewebe	39,8 ± 8,47	40,8 ± 5,48	n.s.
10^3 PZ/mg Gewebe	1,28 ± 0,29	0,92 ± 0,32	n.s.
% PZ	3,52 ± 0,76	2,22 ± 0,78	n.s.

n.s. = nicht signifikant

3.8. Gesamt- und Parietalzellen bei chronisch atrophischer Gastritis ohne und mit intestinaler Metaplasie

Sowohl Gesamt- und Parietalzellzahl pro mg Gewebe als auch der prozentuale Anteil der Parietalzellen sind bei Patienten mit chronisch atrophischer Gastritis gegenüber dem Vergleichskollektiv erniedrigt. Wegen der geringen Fallzahl ließ sich jedoch auch hier der Unterschied statistisch nicht sichern.

Tab. 10: GZ und PZ bei der chronisch atrophischen Gastritis ohne und mit intestinaler Metaplasie, Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

	c.a.G. ohne int. Met. N = 7	c.a.G. mit int. Met. N = 5	t-Test nach Student
10^3 GZ/mg Gewebe	42,2 ± 9,45	37,0 ± 5,23	n.s.
10^3 PZ/mg Gewebe	1,49 ± 0,32	0,71 ± 0,15	n.s.
% PZ	3,94 ± 0,84	1,90 ± 0,36	n.s.

n.s. = nicht signifikant

4. DISKUSSION

4.1. Erläuterungen zur Methodik

Die zelluläre Zusammensetzung der Magenschleimhaut quantitativ zu erfassen und daraus Rückschlüsse auf die Funktion und Pathophysiologie dieses sekretorischen Organs zu ziehen hat schon seit jeher gastroenterologische Forschergruppen interessiert. Es wurden daher verschiedene Methoden histologischer, histochemischer und immunhistochemischer Art entwickelt, die aber alle um z. Bsp. große Biopsiezahlen zu beurteilen, zu aufwendig sind. Deshalb wurde eine neue Methode zur Isolierung von Zellen aus menschlichem Biopsiematerial entwickelt, die es ermöglicht Parietal- und Nichtparietalzellen quantitativ zu erfassen und die Zellzahl pro mg Feuchtgewicht des Gewebes anzugeben.

Diese hier beschriebene Methode basiert auf verschiedentlichen Versuchen, die in den letzten Jahren unternommen wurden um Zellpopulationen aus den Mägen verschiedener Spezies zu isolieren um an ihnen Kenntnisse über biochemische und metabolische Vorgänge zu erhalten.
Bei Anwendung dieser Verfahren wurde Magenschleimhaut zerschnitten und lebende Zellen durch Inkubation mit proteolytischen Enzymen isoliert. Verwendet wurden:

1. unreine Kollagenase für die Kaninchenmagenschleimhaut (WALDER et al., 1963; GLICK, 1974)
2. Pronase und EDTA für die Rattenmagenschleimhaut (M. LEWIN et al., 1975)
3. unreine Kollagenase und EDTA für die Hundemagenschleimhaut (SOLL, 1977)
4. unreine Kollagenase und Pronase ebenfalls bei Hundemagenschleimhaut (MAJOR et al., 1978).

Nach der Inkubation mit den Enzymen konnten außerdem durch verschiedene Zentrifugationsmethoden Parietalzellen angereichert werden, was jedoch bei Biopsieproben aus der Magenschleimhaut nicht in Frage kommt, da die Menge des Ausgangsmaterials viel zu gering ist.

Die Zellidentifikation kann auf verschiedene Weise erfolgen. Während GLICK (1974) die Zellen mit Hämatoxylin und Eosin färbte, benützten WALDER et al. (1963) eine histochemische Methode. Die Parietalzellen wurden von ihnen unter Verwendung der Succinatdehydrogenasereaktion markiert. MAJOR et al. (1978) identifizierten die isolierten Parietalzellen der Hundemagenschleimhaut durch ihre Größe (im ∅ 15,5 µm gegenüber im ∅ 9,5 µm der Nichtparietalzellen) und durch ihre intrazelluläre Granulation. Entsprechend diesem Vorgehen wurden in der vorliegenden Untersuchung die Parietalzellen der menschlichen Biopsieproben ebenfalls beim Auszählen der Zellen in der Zählkammer identifiziert.

Voraussetzung für eine quantitative Erfassung der Zellen in Biopsieproben ist eine vollständige Auflösung des Gewebeverbandes. Nur so kann es als gewährleistet angesehen werden, daß alle Zellen in Lösung sind. Deshalb war es nötig optimale Inkubationsbedingungen herauszufinden, die tatsächlich zu einer völligen Herauslösung der Zellen aus dem Gewebeverband führen.

a) Inkubationsdauer. Während die Zellzahl der bereits aus Rattenmagenschleimhaut isolierten Zellen in den ersten 10 min auf 80 % ihres Ausgangswertes absinkt, bleibt sie in den darauf folgenden 15 min etwa konstant und fällt erst, wenn länger als 25 min inkubiert wird, wieder stärker ab. Auf Grund dieser Daten und unter der Voraussetzung, daß menschliche Magenschleimhautzellen identisch reagieren, ist anzunehmen, daß die mit der hier angewandten Methode

errechneten Parietal- und Gesamtzellen in Wirklichkeit ca. 20 % höher liegen. Wahrscheinlich laufen bis zur vollständigen Zellisolierung zwei Vorgänge ab: während zu Beginn hauptsächlich Zellen aus dem Gewebeverband isoliert werden, kommt mit Fortdauer der Inkubation immer mehr zum Tragen, daß bereits isolierte Zellen angedaut und möglicherweise aufgelöst werden.
In der vorliegenden Arbeit wurde 25 min inkubiert. Zu diesem Zeitpunkt waren die Biopsieproben stets vollständig aufgelöst. Werden längere Inkubationszeiten gewählt, so ist, wie oben gezeigt, mit größeren Zellverlusten zu rechnen.
b) Enzymkonzentration. Es besteht ein gewisses Dilemma. Man kann nur in einem ganz engen Enzymbereich arbeiten: unterhalb 0,375 % Pronase löst sich das Biopsiematerial nicht völlig auf, und bei Konzentrationen höher als 0,5 % Pronase verringert sich die Zahl der Gesamt- und Parietalzellen bereits wieder. Der kontinuierliche Anstieg des prozentualen Anteils der Parietalzellen mit zunehmender Pronasekonzentration läßt darauf schließen, daß die Nichtparietalzellen in stärkerem Maße als die Parietalzellen verdaut und aufgelöst werden.
c) EDTA. Bei Versuchen zur Zellisolierung hat sich der Zusatz von EDTA bewährt. Dieser Kalziumkomplexbildner wurde auf seine optimale Konzentration hin ausgetestet. Die besten Ergebnisse wurden mit 100 mmol/l EDTA erzielt. Bei höheren Konzentrationen nahmen die Gesamt- und Parietalzellen ab. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß die hohen Konzentrationen von 200 oder 400 mmol/l die Zellen, sowohl Parietal- als auch Nichtparietalzellen, die sich in gleicher Weise verringern, toxisch beeinflussen.

Der Anteil der überlebenden Zellen wurde unter Verwendung von Trypanblau bestimmt und betrug im Mittel 90 %. Zelltrüm-

mer waren demzufolge bei jeder untersuchten Gewebeprobe unter dem Phasenkontrastmikroskop zu sehen. Da ihr Anteil an den isolierten Zellen aber etwa konstant war, spielen sie für den Vergleich verschiedener Gruppen keine Rolle. Ursachen für das Zustandekommen der Trümmer könnten das Zerkleinern der Biopsie mit der Schere zu Beginn der Präparation, das Rühren mit Magnetrührern und möglicherweise auch das Fortdauern der proteolytischen Aktivität nach Ableeren des Überstandes sein. Der letztgenannte Einfluß kann jedoch vernachläßigt werden, wenn die Zellen sofort nach dem Aufschütteln des Sedimentes gezählt werden.

Als Fazit dieser Methodenkritik kann zusammengefaßt werden, daß es bei der Zellisolation durch enzymatische Verdauung menschlicher Biopsieproben auch zum Untergang von Zellen kommt. Dies ist ein Nachteil dieser Methode. Die Brauchbarkeit des Verfahrens wäre demnach davon abhängig, ob dieser Verlust konstant ist, wofür die Versuche mit Trypanblau und die Versuche zur Inkubationsdauer eindeutig sprechen.

Auch die übrigen durchgeführten Auswertungen der untersuchten Biopsieproben zeigen, daß die Methode in der Lage ist relevante Zellzahlen zu reproduzieren. Setzt man die Größe der Biopsieproben aus normaler Schleimhaut zu den pro mg Gewebe ermittelten Zellen in Beziehung, so stellt man fest, daß die Zellkonzentration über den genannten Gewichtsbereich der Biopsieproben (0,5 - 7,8 mg) annähernd konstant bleibt und keine Abhängigkeit in irgendeiner Richtung aufweist.

Einen weiteren anschaulichen Beweis für die Relevanz der Methode erhielt man bei der Auftragung der Biopsiegewichte der Magengesunden gegen die Anzahl der Gesamt- oder Parietalzellen pro Biopsie. Es ergab sich eine hochsignifikante

Korrelation zwischen Zellzahl und Biopsiegewicht, was eindeutig zeigt, daß die vorhandene Zellmasse auch quantitativ erfaßt wird. Wenn auch nicht die theoretisch erwarteten Werte auf diese Weise berechnet werden konnten, so dürfte dies auf die relativ geringen Anzahlen an Biopsieproben mit geringem oder großem Gewicht und auf die Streuung der Werte zurückzuführen sein, welche verschiedene Ursachen hat. Sie beruht auf der bekannten Variation biologischen Materials, auf der Biopsieentnahmetechnik, der histologischen Beurteilung, methodischen Fehlern und noch unbekannten Faktoren.

Auf die Validität der Methode wird noch im Zusammenhang mit den von anderen Untersuchern gefundenen Zellzahlen zurückzukommen sein.

4.2. Parietalzelldichte

Im folgenden wird ein Vergleich der Angaben über die Parietalzellzahl pro Flächeneinheit in der Literatur mit den eigenen Werten über die Parietalzellkonzentration vorgenommen werden.

4.2.1. bei Männern und Frauen

Bei Männern sind den eigenen Berechnungen zufolge die Parietalzellwerte in allen Gruppen geringfügig höher als bei Frauen. Dieser Unterschied erwies sich jedoch statistisch gesehen als nicht signifikant. In der Literatur liegen keine Angaben über die Parietalzelldichte bei Mann und Frau vor.

4.2.2. in verschiedenen Altersstufen

Die mittels der hier angewandten Methode erhaltenen Daten über die Parietalzellkonzentration lassen außer bei ausgeprägter Oberflächengastritis keine Abnahme mit dem Alter

erkennen. In der Literatur ließen sich auch hier keine Zahlenangaben finden. GUISS & STEWART (1948) und LAMBERT (1972) erwähnten lediglich, daß in höheren Altersgruppen chronische Gastritiden häufiger sind und demzufolge in einem Kollektiv älterer Patienten eine niedrigere Parietalzellmasse zu erwarten sei.

4.2.3. unter pathologischen Bedingungen

Bei dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv nehmen die Parietalzellen pro mg Gewebe mit dem Entzündungsgrad der Corpusschleimhaut ab. Dies stimmt mit den von SCHMIDT et al. (1972) und STAVE et al. (1978) erzielten Resultaten überein, die beide die Parietalzelldichte in Abhängigkeit von der histologischen Diagnose untersuchten. Die genauen Daten sind Tabelle 10 zu entnehmen. Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, hat BERGER schon 1934 versucht die Parietalzellzahl/Flächeneinheit bei Magengesunden anzugeben. Er liegt mit seinen Angaben allerdings um den Faktor 50 bzw. 60 niedriger als die zuvor genannten Autoren. TONGEN (1950), CARD & MARKS (1960) und MYREN et al. (1963) bestimmten die Parietalzelldichte in der Magenschleimhaut von Patienten, die etwa zur einen Hälfte an Dünndarmgeschwüren litten, zur anderen Hälfte Magengeschwüre oder -karzinome aufwiesen. Auf 1000 μm^2 Schleimhautfläche umgerechnet, zählten TONGEN (1950) 26, CARD & MARKS (1960) 31 und MYREN et al. (1963) 77 Parietalzellen. Demgegenüber fanden bei Magengesunden BERGER (1934) 1/2, SCHMIDT et al. (1972) 30 und STAVE et al. (1978) 25 Parietalzellen pro 1000 μm^2 Schleimhautfläche.

4.3. Repräsentativität der Biopsiezellzahl für die gesamte Corpusschleimhaut

Viele Untersuchungen befassen sich mit der Frage, ob aus

Tab. 10: PZ in Abhängigkeit von der histologischen Diagnose,
Werte: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, CF = Korrekturfaktor

	o.B.	OG I	OG II	c.a.G.
10^3 PZ/mg Gewebe eigene Ergebnisse N = 192	1,91 ± 0,49	1,98 ± 0,14	1,70 ± 0,20	1,17 ± 0,22
PZ/4320 µm² (PZ/4320 µm²) · CF (PZ/1000 µm²) · CF STAVE et al. (1978) N = 37	241 ± 99 108 25	225 ± 95 101 23	147 ± 71 66 15	51 ± 37 23 5
PZ/8000 µm² PZ/1000 µm² SCHMIDT et al.(1972) N = 33	240 ± 36,0 30	220 ± 18,8 28		31,6 ± 27,7 4
PZ/20000 µm² PZ/20000 µm² · CF PZ/1000 µm² · CF BERGER (1934) N = 8	22,5 ± 0,9 10,0 ± 0,4 0,5	---		---

so kleinen Teilausschnitten, wie es die Biopsien darstellen, Rückschlüsse auf die gesamte Corpusschleimhaut gezogen werden können. So fanden JOSKE et al. (1955) und HEINKEL (1962), daß Saugbiopsien in 75 bzw. 80 % der Fälle eine zuverlässige Information über die gesamte Histologie der Corpusschleimhaut liefern. JOSKE et al. (1955) haben sowohl Biopsien miteinander verglichen, die zur gleichen Zeit aus zwei benachbarten Stellen des Magens entnommen wurden als auch Biopsien, die man zu verschiedenen Zeitpunkten gewann. Eine gute Übereinstimmung zwischen dem Parietalzellgehalt in Blindbiopsien und in nachträglich gewonnenen Resektionspräparaten fanden MYREN et al. (1963; N = 10; r = 0,96; $p < 0,001$) und SCHMIDT et al. (1972; N = 2). Schon wesentlich früher kam BERGER (1934) zu der Ansicht, daß die Verteilung der Parietalzellen im Corpusbereich ziemlich gleichförmig ist. HENNING et al. (1955), KRENTZ (1964 b) und SCHMIDT et al. (1972) untersuchten die Verhältnisse auch bei entzündlichen Prozessen der Magenschleimhaut. Da diese selten als örtlich begrenzte Reaktion ablaufen, sind auch dann Biopsien, wie sie feststellten, repräsentativ für das Gesamtparietalzellorgan. CARD & MARKS (1960) bemerkten zwar zwischen Einzelbiopsien Unterschiede, signifikante regionale Unterschiede konnten jedoch auch sie nicht nachweisen. Schließlich stellten KLEIN et al. (1968) bei Ratten fest, daß bei der Einzelanalyse zwar Schwankungen bis zu 87 % um den errechneten Mittelwert in den verschiedenen Schleimhautabschnitten auftreten, die Parietalzellzahl im Mittel aber etwa konstant ist.

Diese Daten aus der Literatur lassen den Schluß zu, daß man mit den vom Menschen gewonnenen Biopsieproben aus dem Magen, nicht nur zu einer histologischen Diagnose über den Zustand der Magenschleimhaut gelangen kann, sondern daß über Zellisolation und -zählung auch möglich ist, sich einen genauen Einblick über die quantitativen zellulären Verhältnisse, z.

Bsp. die Parietalzellmasse zu verschaffen.
Dafür spricht auch die Auswertung der Zellzahlen aus verschiedenen Biopsieproben jeweils eines Patienten, die entweder gleichzeitig oder zu verschiedenen Zeitpunkten entnommen worden waren. Die mittlere Differenz zwischen den Zellzahlen, die in jeweils 3 Biopsieproben ermittelt wurde, betrug nur im Mittel 16 % (Gesamtzellen) bzw. 28 % (Parietalzellen) des jeweiligen Mittelwerts. Bei Erst- und Kontrolluntersuchung betrug die Differenz sowohl bei den Gesamt- als auch bei den Parietalzellen im Durchschnitt 36 % der jeweiligen Zellzahl pro mg Gewebe.

4.4. Gesamtparietalzellmasse

4.4.1. Berechnung in der Literatur

Wie ausgeführt, liefern die über Biopsien ermittelten Ergebnisse eine zuverlässige Information auch über die übrige Beschaffenheit der Corpusschleimhaut. Man kann somit aus den in dieser Arbeit gewonnenen Daten die Größe des Gesamtparietalzellorgans errechnen. Dies ist meines Wissens in der Literatur bis jetzt nur bei COX (1952), CARD & MARKS (1960) und CHENG et al. (1977) versucht worden. Alle anderen Autoren beschränkten sich darauf eine mittlere Parietalzellzahl/Flächeneinheit (Parietalzelldichte) anzugeben. Für die Bestimmung der Gesamtparietalzellmasse muß die mittlere Parietalzellzahl zunächst korrigiert werden, da es bei der Fixierung der Magenschleimhaut zu einer Schrumpfung des Gewebes kommt und eine einzelne Parietalzelle bis zu 5 Kerne (CARD & MARKS, 1960; STAVE et al., 1977) besitzen kann. Der Korrekturfaktor beträgt bei BERGER (1934) wie auch bei CARD & MARKS (1960) CF = 0,45. Von manchen Autoren wird die Schrumpfung allerdings für unwesentlich gehalten. Die Gesamtparietalzellzahl errechnet sich dann fogendermaßen:

Zahl der Parietalzellen = (korrigierte Parietalzellzahl/ Flächeneinheit · gesamte säureproduzierende Fläche) / mittlere Schnittdicke.
Den Ermittlungen von COX (1952) zufolge, nimmt die säureproduzierende Fläche des Magens zwischen 80 und 90 % der gesamten Schleimhautfläche ein. Da er die Gesamtfläche mit 807 cm^2 im Mittel (Männer 842 cm^2, Frauen 772 cm^2) angibt, beträgt sie 726 cm^2 entsprechend 7,26 mm^2 10^4 oder 7,26 10^{10} μm^2. Die mittlere Schnittdicke beträgt je nach Autor zwischen 6 und 8 µm.

4.4.2. Berechnung auf Grund der eigenen Ergebnisse
Um von den eigenen Werten über die Parietalzellkonzentration ebenfalls auf die Gesamtparietalzellmasse zu kommen, müssen die in einem mg Gewebe befindlichen Parietalzellen mit dem spezifischen Gewicht der Magenschleimhaut und den mittleren Schleimhautvolumina multipliziert werden. Das sezernierende Schleimhautvolumen erhält man dabei durch Multiplikation der säureproduzierenden Magenoberfläche mit der mittleren Dicke der Drüsenschicht (0,58 mm; HEINKEL, 1960; KRENTZ, 1964 a-c). Da nach COOKE et al. (1968) das spezifische Gewicht der Magenschleimhaut nahezu 1,0 g/cm^3 beträgt, lassen sich die pro mg Gewebe ermittelten Zellzahlen leicht auf die Volumina umrechnen.
Die in der Literatur und auf Grund der eigenen Ergebnisse berechneten Gesamtparietalzellmassen sind in Tabelle 11 zusammengefaßt.

Tab. 11: Vergleich der eigenen Daten mit den Angaben in der Literatur zur Parietalzellmasse. Die für die Ermittlung der Parietalzellzahlen (PZZ) notwendigen Daten sind angegeben. H.E.: Hämatoxylin - Eosin; H.A.S.: Hämatoxylin - Azophloxin - Safran; SDH: Succinatdehydrogenase; U.d.: Ulcus duodeni; U.v.: Ulcus ventriculi; Ca: Karzinom.

Tab. 11:

Autoren	Art des Präparates	mittlere korrigierte PZZ/Fläche	mittlere Schnitt-dicke	GPZM 10^6
COX (1952)	Obduktion o.B., U.d., U.v. N = 135 H.E.	---	---	1200
MYREN et al. (1963)	Biopsien 10 U.d., 4 U.v., 2 Ca N = 16 SDH	50/650 μm^2	7 μm	798
CHENG et al. (1977)	Resektion U.d. N = 12 H.E.	---	---	654 ± 275
CARD & MARKS (1960)	Resektion 10 U.d., 5 U.v., 2 Ca N = 17 H.E.	17/550 μm^2	7 μm	320
STAVE et al.	Resektion o.B. H.A.S. N_{gesamt} = 37	108/4320 μm^2	6 μm	303
SCHMIDT et al. (1972)	Biopsien o.B. SDH N_{gesamt} = 33	240/8000 μm^2	8 μm	273
TONGEN (1950)	Resektion vor allem Ulcera N = 13 H.E.	45/1722 μm^2	7 μm	271
BERGER (1934)	Obduktion o.B. N = 8 H.E.	10/20000 μm^2	7 μm	5,2
eigene Ergebnisse	Biopsien N = 95	---	---	80,4

Ein Vorteil der Bestimmung der Zellzahl aus Biopsieproben, gleichgültig ob es sich um Saugbiopsien, gezielt erhaltene Gastrobiopsien oder die von SCHINDLER & ORTMAYER (1942) beschriebenen Biopsien bei Laparotomien handelt, liegt sicher darin, daß dieses Gewebe die normalen Verhältnisse besser wiederspiegelt als Obduktionsmaterial, welches stets schweren Veränderungen sowohl bei der Agonie als auch postmortal unterworfen ist. Auch bei Resektionspräparaten handelt es sich um Gewebe, das durch die Unterbindung der Blutzufuhr bei der Resektion und die Gegenwart von Säure nicht mehr dem ursprünglichen Zustand entspricht.
Was die Größenordnung der mit der hier angewandten Methode bestimmten Gesamtparietalzellmasse aus Biopsieproben betrifft, so liegt sie verglichen mit den Werten bei anderen Autoren im unteren Bereich.

4.4.3. Parietalzellmasse bei Männern und Frauen

In der Literatur differenziert COX (1952) bei der Berechnung des Gesamtparietalzellorgans als einziger zwischen den Geschlechtern. Entsprechend seinen Angaben besitzen Männer im Durchschnitt $1{,}18 \cdot 10^9$ Parietalzellen, Frauen dagegen nur $0{,}84 \cdot 10^9$ Parietalzellen. Nach eigenen Berechnungen besitzen Männer im Durchschnitt $85{,}7 \cdot 10^6$ und Frauen $75{,}4 \cdot 10^6$ Parietalzellen. Somit sind die absoluten Parietalzellwerte den eigenen Ergebnissen nach zwar erheblich geringer; das Verhältnis Mann/Frau entspricht jedoch in etwa dem von COX (1952).

4.4.4. Parietalzellmasse in verschiedenen Altersstufen

Analog der Parietalzellkonzentration bleibt auch die Parietalzellmasse über die Jahre hinweg konstant. In der Literatur beschreibt allein COX (1952) rein qualitativ, daß mit zunehmendem Alter die Häufigkeit chronischer Gastritiden ansteigt und somit sich die Gesamtparietalzellmasse ver-

ringert. Genaue Daten zu diesem Problem waren in der Literatur nicht auffindbar.

4.4.5. Parietalzellmasse unter pathologischen Bedingungen

Sowohl bei SCHMIDT et al. (1972) wie auch bei STAVE et al. (1978), die beide die Parietalzellen in gesunder Magenschleimhaut, bei Oberflächengastritis und bei chronisch atrophischer Gastritis ermittelten, war die Gesamtparietalzellmasse bei Oberflächengastritis nur geringfügig vermindert und sank bei chronisch atrophischer Gastritis auf etwa 1/6 der Norm ab. Diese Verhältnisse spiegeln die in dieser Arbeit gefundenen Werte genau wieder.

Tab. 12: GPZM in Abhängigkeit von der histologischen Diagnose. Für die Berechnung auf Grund der eigenen Ergebnisse wurden die Angaben zur mittleren Dicke der Drüsenschicht von HEINKEL (1960) und KRENTZ (1964 a-c) benützt: 0,58 mm (o.B.), 0,51 mm (OG I), 0,43 mm (OG II) und 0,18 mm (c.a.G.). Die Größe der Magenoberfläche wurde einer sich mit dieser Frage beschäftigenden Arbeit von COX (1952) entnommen: 807 cm^2 (o.B., OG I, OG II) bzw. 691 cm^2 (c.a.G.).

	o.B.	OG I	OG II	c.a.G.
GPZM (10^6) eigene Ergebnisse	80,4	73,3	53,0	13,1
STAVE et al. (1978)	303	283	185	55
SCHMIDT et al. (1972)	272	250		31

4.5. Parietalzellzahl und Säuresekretion

4.5.1. bei Männern und Frauen

In der vorliegenden Arbeit konnte bei Männern und Frauen ein Unterschied von ca. 10 Millionen Parietalzellen (12 %) festgestellt werden. Dies steht nicht ganz im Einklang mit den Studien über die Säuresekretion von JOSKE et al. (1955), ROHRER & WELSH (1967) und BURHOL et al. (1973), welche feststellten, daß Männer und Frauen in ihrer maximalen Säuresekretionskapazität sich nicht unterscheiden. Es steht in etwa im Einklang mit den Ergebnissen von VANZANT et al. (1932), MAC DONALD (1967), BLACKMAN et al. (1970) und EWERS et al. Med.Klin. (1974), die für Männer höhere Werte als für Frauen fanden.

4.5.2. in verschiedenen Altersstufen

In dem hier untersuchten Gesamtkollektiv konnte mit zunehmendem Alter keine Abnahme der Parietalzellen nachgewiesen werden. Lediglich bei ausgeprägter Oberflächengastritis fand sich eine Abnahme mit dem Alter. Insofern erklären diese Daten das Sekretionsverhalten, wie es in der Literatur beschrieben wird, nur teilweise. Nach VANZANT et al. (1932), KRENTZ (1964 a), BLACKMAN et al. (1970), BERNIER et al. (1973), EWERS et al. Med.Klin. (1974) und CHENG et al. (1977) nimmt mit steigendem Alter die maximal stimulierte Säuresekretion ab. Dies wird darauf zurückgeführt, daß der Anteil der Magengesunden in einem älteren Patientenkollektiv geringer ist, die Zahl der Patienten mit chronisch atrophischer Gastritis dagegen höher als bei einer jüngeren Vergleichspopulation (GUISS & STEWART, 1948; ROHRER & WELSH, 1967; LAMBERT, 1972; BURHOL et al., 1973; EWERS et al. Med. Klin., 1972). OTTENJANN (1968) beschrieb, daß mehr als 50 % der 50-jährigen eine Oberflächengastritis aufweisen, und LAMBERT (1972) errechnete, daß die chronisch atrophische Gastritis bei den Patienten über 60 Jahren 31 %

ausmacht, während die Magengesunden sich auf einen Anteil von 13,5 % verringert haben. Dies gilt als Indiz dafür, daß die chronisch atrophische Gastritis sich auf dem Boden der Oberflächengastritis entwickelt. Untersucht man bei Personen mit typisch aufgebauter Corpusschleimhaut, wie es in dieser Untersuchung gemacht wurde, verschiedene Altersgruppen, so verändert sich die Parietalzellzahl und der Parietalzellgehalt nicht. Demgegenüber konnten KRENTZ (1964 a) und EWERS et al. (1974) jedoch zeigen, daß die basale und stimulierte Säuresekretion mit dem Alter abnehmen. Dies läßt den Schluß zu, daß die Sekretionsleistung der einzelnen Parietalzelle mit dem Alter abnimmt. So beobachteten z. Bsp. RUOFF et al. (1979), daß die Aktivität der histaminstimulierten Adenylatcyclase, die eng mit der Säuresekretion in Verbindung steht, bei den 61 - 70-jährigen im Vergleich zu den 31 - 40-jährigen signifikant vermindert war ($r = 0,28$; $p < 0,05$).

4.5.3. unter pathologischen Bedingungen

Wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, bleibt die Parietalzellzahl bei Oberflächengastritis gegenüber typisch aufgebauter Corpusschleimhaut unverändert. Dagegen nimmt die Gesamtzellzahl mit zunehmender Entzündung entscheidend zu und damit der Parietalzellgehalt signifikant ab. Die Angaben in der Literatur über das Sekretionsverhalten bei Oberflächengastritis sind uneinheitlich. Während PERRIER et al. (1961) und HAFTER et al. (1962) eine gesteigerte sekretorische Aktivität mit Gesamtsäurewerten über 22 mval/h feststellten, stimmen JOSKE et al. (1955), KRENTZ (1964 b), DESAI et al. (1968), LAMBERT (1972) und BURHOL et al. (1973) darin überein, daß sowohl die basale Sekretion als auch das Sekretionsvolumen und die Ausscheidung an HCl bei Oberflächengastritis reduziert sind. ROHRER & WELSH (1967) geben an, daß die Gesamtsäure auf ein Drittel der Norm abgesunken

ist. Wahrscheinlich liegen den Arbeiten unterschiedliche Schweregrade der Oberflächengastritis zugrunde, denn mit zunehmender Entzündung nimmt das Sekretionsvermögen ab. So konnten SCHMIDT et al. (1972) im Magensaftionogramm zeigen, daß bei vermehrten infiltrativen Veränderungen, die Na^+- Konzentration erhöht, die Konzentration an K^+, Cl^- und H^+- Ionen dagegen stark erniedrigt ist. RUOFF et al. (1979) fanden heraus, daß die Stimulierbarkeit der Adenylatcyclase mit zunehmender Schleimhautatrophie abnahm. Bereits bei Oberflächengastritis war sie im Vergleich zu typisch aufgebauter Corpusschleimhaut signifikant erniedrigt. Die Parietalzellzahl erlaubt daher keinen unbedingten Rückschluß auf das Sekretionsvermögen. Strukturelle Veränderungen, die mikroskopisch nicht sichtbar sind oder unbekannte inhibitorische Einflüsse könnten dabei jedoch eine Rolle spielen. Eine vermehrte Neutralisierung durch eine gesteigerte alkalische Primärsekretion kann als Erklärung nicht akzeptiert werden, da die HCl-Reduktion zu groß ist (LAMBERT, 1972).

Erst bei chronisch atrophischer Gastritis fand sich eine merkliche Erniedrigung der Parietalzellzahl. In der Literatur besteht Einigkeit darüber, daß die maximale Säuresekretion bei diesem Zustand im Vergleich zu typisch aufgebauter Corpusschleimhaut signifikant verringert ist; so beschrieben bei ROHRER & WELSH (1967; $p < 0{,}001$) DESAI et al. (1968; $p < 0{,}001$), SCHMIDT et al. (1972; $p < 0{,}001$) und BURHOL et al. (1973; $p < 0{,}001$). Allerdings ist erstaunlich, daß trotz der teilweise ständig bestehenden absoluten Anazidität immer noch einige, wenn auch nur wenige Parietalzellen vorhanden sind (SMITH et al., 1958). Es ist daher fraglich, ob von der lichtmikroskopisch beobachteten morphologischen Unversehrtheit der Parietalzellen mit Sicherheit auf eine Erhaltung ihrer Fähigkeit Säure zu produzieren geschlossen werden kann.

Bei der ausgeprägten chronisch atrophischen Gastritis fand sich zwar im Vergleich zu der chronisch atrophischen Gastritis mit beginnender Schleimhautatrophie eine weitere Reduzierung der Parietalzellen, aber der Unterschied war nicht wesentlich. Deshalb wurden diese beiden Formen der chronischen Schleimhautatrophie nicht gesondert betrachtet.

In 5 der 12 Fälle mit chronisch atrophischer Gastritis lag eine intestinale Metaplasie im Corpusbereich vor. Die Parietalzellzahl und der Parietalzellgehalt war bei gleichbleibender Gesamtzellzahl auf die Hälfte verringert. Dies stimmt gut mit der von HENNING et al. (1955) gemachten Beobachtung überein, daß die intestinale Metaplasie nur bei schweren Atrophieformen vorkommt. Ebenso wie BURHOL et al. (1973) geben diese Autoren an, daß die intestinale Metaplasie bei 50 % der Atrophien auftritt. Wegen der geringen Fallzahl in der vorliegenden Arbeit ließ sich der Unterschied in der Parietalzellzahl jedoch statistisch nicht sichern. Neben einer Entdifferenzierung der Zellen und einer vermehrten Zerstörung normal ausdifferenzierter Zellen wirken sich bei der Entstehung der Atrophien vermutlich auch Veränderungen in der hormonalen und vegetativen Regulation aus (LAMBERT, 1972; BURHOL et al., 1973). Allgemein wird die chronisch atrophische Gastritis als Endzustand einer abgelaufenen Entzündung beschrieben, die sich über die Oberflächengastritis entwickelt (HENNING et al., 1955). KRENTZ (1964 c) und SMITH et al. (1958) sehen die chronisch atrophische Gastritis bereits als Präkanzerose, da auf dem Boden dieser Schleimhautveränderungen 4 1/2 mal so häufig Magenkarzinome auftreten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Magenbiopsien von 192 Patienten wurden zur histologischen Diagnose und zur quantitativen Erfassung der Parietal- und Gesamtzellen der Corpusschleimhaut entnommen.
Das Patientenkollektiv setzte sich zusammen aus 95 Magengesunden, 49 Patienten mit leichter Oberflächengastritis, 36 mit ausgeprägter Oberflächengastritis und 12 mit chronisch atrophischer Gastritis. Für die Zellisolierung wurden die Gewebeproben mit der Schere zerkleinert, gewogen und dann die Zellen enzymatisch mittels Kollagenase und Pronase aus dem Gewebeverband herausgelöst. Die isolierten Zellen wurden zentrifugiert, in einer Pufferlösung resuspendiert und anschließend unter dem Phasenkontrastmikroskop beurteilt und die Zellzahlen in einer Erythrozytenzählkammer ermittelt. Die optimalen Bedingungen der Methodik wurden ausgetestet. Das Verfahren erwies sich als brauchbar Gesamt- und Parietalzellzahl pro mg Schleimhaut zu bestimmen. Gewisse Einschränkungen ergeben sich durch Zellverluste (ca. 20 %) während der Zellisolierung.
Nachstehende Ergebnisse wurden erzielt:

1. Gesamt- und Parietalzellen pro mg Gewebe sind normalverteilt.
2. Bei Biopsieentnahme zu verschiedenen Zeitpunkten von einem Patienten (Erst- und Kontrolluntersuchung) beträgt die mittlere Differenz von Gesamt- und Parietalzellen 36 % des Mittelwerts der Zellzahlen pro mg Gewebe. Bei gleichzeitiger Entnahme verschiedener Biopsien von einem Patienten beträgt die mittlere Differenz 16 % (Gesamtzellen) bzw. 28 % (Parietalzellen) des jeweiligen Mittelwerts der Zellzahlen pro mg Gewebe.
3. Zwischen Mann und Frau besteht bzgl. der Parietalzellzahl pro mg Gewebe (Parietalzelldichte) nur ein minimaler, nicht signifikanter Unterschied.

4. Bei Magengesunden bleibt die Parietalzellzahl pro mg Gewebe mit zunehmendem Alter konstant. Ohne Berücksichtigung der histologischen Diagnose nahm sie mit zunehmendem Alter im untersuchten Kollektiv geringfügig ab.
5. Bei Oberflächengastritis kommt es zu keinem Parietalzellverlust. Die Nichtparietalzellen nehmen jedoch entsprechend dem Grad der Entzündung zu. Damit verringert sich der prozentuale Parietalzellgehalt.
6. Bei chronisch atrophischer Gastritis kommt es zu einer Abnahme des Parietalzellgehalts. Ein Restbestand an Parietalzellen ist allerdings immer nachweisbar.
7. Das Gesamtparietalzellorgan des Magens beträgt nach dieser Methode unter Berücksichtigung der Zellverluste ca. 10^8 Parietalzellen. Andere Autoren geben das 2 - 3 -fache dieser Menge an.

Die Untersuchung hat gezeigt, daß außer verschiedenen histologischen Techniken auch die Möglichkeit der enzymatischen Zellisolation zur quantitativen Erfassung von Parietalzellen aus Biopsiematerial herangezogen werden kann. Diese neue Methodik hat sich für die Bestimmung von Parietalzellen in normaler Schleimhaut und unter pathophysiologischen Bedingungen bestens bewährt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

ABERCROMBIE, M.: Estimation of nuclear population from microtome sections. Anat.Rec., 94, 239 - 247 (1946)

BERGER, E.H.: The distribution of parietal cells in the stomach: a histotopographic study. Amer.J.Anat., 54, 87 - 113 (1934)

BERNIER, J.J., VIDON, N., LE PARCO, J.C., LE QUINTREC, Y.: Valeurs Normales de la Sécrétion Gastrique. Critères de Définition d'une Population Témoin. Biol.Gastroenterol. (Paris), 6, 281 - 286 (1973)

BLACKMAN, A.H., LAMBERT, D.L., THYER, W.R., MARTIN, H.F.: Computed Normal Values for Peak Acid Output Based on Age, Sex and Body Weight. Am.J.Digest.Dis., 15, 783 - 789 (1970)

BURHOL, P.G., BERSTAD, A., MYREN,J.: Gastric H^+ and Pepsin Secretion in Gastritis. Scand.J.Gastroent., 8, 265 - 271 (1973)

BURHOL, P.G., MYREN, J., SIDSEL REICHBORN-KJENNERUD: Mucosal Measurements and Gastric Secretion in Gastritis. Scand.J. Gastroent., 3, 339 - 345 (1968)

CARD, W.J., MARKS, J.N.: The relationship between the acid output of the stomach following "maximal" histamine stimulation and the parietal cell mass. Clin.Sci., 19, 147 - 163 (1960)

CHENG, C.Y., LAM, S.K., ONG, G.B.: Maximum acid output to graded doses of pentagastrin and its relation to parietal

cell mass in Chinese patients with duodenal ulcer. Gut., 18, 827 - 832 (1977)

COOKE, H.J., COOKE, A.R.: Correlation between the weight of Gastric Mucosa and Maximal Acid Secretion. Digestion, 1, 209 - 212 (1968)

COX, A.J.: Stomach size and its relation to chronic peptic ulcer. Arch.Path., 54, 407 - 422 (1952)

DESAI, H.G., BORKAR, A.V., JEEJEEBHOY, K.N.: Correlation Between Gastric Acid Secretion and Histology in Indian Subjects. Scand.J.Gastroent., 3, 509 - 512 (1968)

EWERS, H.R., BROUWERS, H.-P., BRITTINGER, G.: Maximal stimulierte Sekretionsleistung des Magens bei entzündlichen Veränderungen der Corpusschleimhaut. Dtsch.med.Wschr., 99, 895 - 899 (1974)

EWERS, H.R., BROUWERS, H.-P., BRITTINGER, G.: Sekretionsverhalten der Magenschleimhaut nach maximaler Stimulation mit Pentagastrin bei Magengesunden und Patienten mit Magen- und Zwölffingerdarmerkrankungen. Med.Klin., 69, 1193 - 1201 (1974)

FEIFEL, G., LORENZ, W., HEIMANN, A., WÖRSCHING, I.: Bestimmung der basalen und maximal stimulierten Magensaftsekretion: Kritische Untersuchungen zur Durchführung, Auswertung und Beurteilung von Magensekretionstesten. Klin.Wschr., 50, 413 - 422 (1972)

GLICK, David M.: Stimulated chloride transport by isolated parietal cells. Biochemical Pharmacology, 23, 3283 - 3288 (1974)

GUISS, L.W., STEWART, E.W.: Histological basis for anacidity in gastric disease. Arch.Serg., 57, 618 - 623 (1948)

HAFTER, E., SIEBENMANN, R.E.: Chronische Gastritis und Reizmagen. Dtsch.med.Wschr., 87, 1041 - 1048 (1962)

HEINKEL, K.: Gastritis im Lichte moderner Untersuchungsmethoden. Bibl.Gastroent., 5, 101 - 125 (1962)

HEINKEL, K., TOMAT, E., HENNING, N.: Meßergebnisse über die Dicke der Magenfundusschleimhaut im bioptischen Material. Klin.Wschr., 20, 1032 - 1037 (1960)

HENNING, N., HEINKEL, K., ELSTER, K.: Ergebnisse bioptischer Untersuchungen bei atrophischer Gastritis. Gastroenterologica, 83, 203 -222 (1955)

JOSKE, R.A., FINCKH, E.S., WOOD, J.I.: Gastric Biopsy. A Study of 1,000 Consecutive Successful Gastric Biopsies. Quart.J.Med., 24, 269 - 294 (1955)

KLEIN, H.J., JIRMANN, V.W., EDER, H.: Belegzellenhyperplasie bei Ratten nach Pentagastrinstimulierung. Zeitschrift für Gastroenterologie, 3, 171 - 173 (1969)

KOGAWA, Kochu: Parietal Cell Antibodies Part I. Clinical and pathological studies of parietal cell antibodies. Gastroenterologica Japonica, Vol. 10, No. 1 (1975)

KONTUREK, S.J., URBAN, A.: Correlation between Gastric Acid Secretion and Histology of Fundic and Antral Gland Area. Scand.J.Gastroent., 4, 463 - 468 (1969)

KRENTZ, K.: Untersuchungen über das Sekretionsverhalten des Magens bei histologisch normaler Corpusschleimhaut. Deutsches Archiv für klinische Medizin, 209, 360 - 382 (1964 a)

KRENTZ, K.: Untersuchungen über das Sekretionsverhalten der Magenschleimhaut bei chronischer Oberflächengastritis. Deutsches Archiv für klinische Medizin, 209, 616 - 628 (1964 b)

KRENTZ, K.: Untersuchungen über das Sekretionsverhalten der Magenschleimhaut bei atrophischer Gastritis. Deutsches Archiv für klinische Medizin, 209, 629 - 650 (1964 c)

LAMBERT, R.: Chronic Gastritis. A Critical Study of the Progressive Atrophy of the Gastric Mucosa. Digestion, 7, 83 - 126 (1972)

LEWIN, M., CHERET, A.M., SOUMARON, A., GIRODET, J., GHESQUIER, D., GRELAC, F., BONFILS, S.: Isolated cells and a highly enriched population of parietal cells from rat gastric mucosa for the study of H^+- secretion mechanisms. Unité de Recherches de Gastroentérologie, INSERM U. 10 (1975)

MAC DONALD, Walter, C., M.D., RUBIN, Cyrus, E., M.D.: Progress in Gastroenterology. Gastric Biopsy - A Critical Evaluation. Gastroenterology, 53, 143 - 163 (1967)

MAJOR, J.S., SCHOLES, P.: The Localisation of a Histamine H_2-Receptor Adenylat Cyclase System in Canine Parietal Cells and its Inhibition by Prostaglandins. Imperial Chemical Industries Limited. Pharmaceuticals Division. Department of Biochemistry (1978)

MARENGO, N.P.: Paraffin section thickness - a direct method of measurement. Stain Techn., 19, 1 - 10 (1944)

MYREN, J., SKREDE, S., TORGERSEN, O.: Gastric secretion and parietal cells, II. Gastroenterologica (Basel), 99, 319 - 326 (1963)

MYREN, J., LYGREN, T., SKREDE, S., ØYSTESE, B.: Gastric secretion and parietal cells, I. Gastroenterologica (Basel), 99, 170 - 181 (1963)

OEHLERT, Wolfgang: Klinische Pathologie des Magen-Darm-Traktes. Histologische Diagnose und Differentialdiagnose an gastroenterologischem Biopsiematerial. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 59 - 64 (1978)

OTTENJANN, R., LINK, H., STADELMANN, O.: Kombinierte morphologisch-funktionelle Untersuchung des Magens. Dtsch.med.Wschr., 93, 2269 - 2271 (1968)

PERRIER, C.K., HAFTER, E., HAEMMERLI, U.P., SIEBENMANN, R.: Beziehungen zwischen Magensekretion und Schleimhaut-histologie des Magenfundus bei diffusen Gastropathien. Gastroenterologie (Basel), 96, 133 - 136 (1961)

ROHRER, G. Viktor, M.D., WELSH, Jack D., M.D.: Correlative study: gastric secretion and histology. Gastroent., 52, 185 - 191 (1967)

RUOFF, H.-J., PAINZ, B., BECKER, M., RACK, M., SEWING, K.-Fr., MALCHOW, H.: Adenylat Cyclase in Human Gastric Mucosa: its Activation by Histamine in Morphologically Different Biopsy Specimens. Klin.Wschr., 57, 725 - 730 (1979)

SCHINDLER, R., ORTMAYER, M.: Histopathology of Chronic Gastritis. Am.J.Digest., Dis. 9, 411 - 415 (1942)

SCHMIDT, H.A., KELTSCH, U. und MARTINI, G.A.: Untersuchungen zur Elektrolytsekretion der Magenschleimhaut bei Patienten mit chronischer Gastritis. Dtsch.med.Wschr., 37, 1878 - 1884 (1970)

SCHMIDT, H.A., HAAKE, U., RIECKEN, E.O.: Untersuchungen zur Beziehung zwischen Säuresekretion und Belegzellzahl in Biopsiematerial. Klin.Wschr., 50, 744 - 750 (1972)

SMITH, William O., JOEL, Walter: Experimental atrophic gastritis associated with inhibition of parietal cells. Transact.Assoc.Amer.Physicians, 71, 306 - 311 (1958)

SOLL, H. Andrew: The physiology of the isolated mammalian parietal cell: actions and interactions of secretagogues. First International Symposium on Hormonal Receptors in Digestive Tract Physiology, INSERM Symposium No. 3, (1977)

STAVE, Rolv, BRANDTZAEG, Per: Fluorescence Staining of Gastric Mucosa. A Study with Special Reference to Parietal Cells. Scand.J.Gastroent., 12, 885 - 891 (1977)

STAVE, R., ELGJO, K., BRANDTZAEG, P.: quantification of Gastrin-producing Cells (G Cells) and Parietal Cells in Relation to Histopathological Alterations in Resected Stomachs from Patients with Peptic Ulcer Disease. Scand. J.Gastroent., 13, 747 - 757 (1978)

STAVE, Rolv, BRANDTZAEG, Per, NYGAARD, Knut & FAUSA, Olav: The Transitional Body-Antrum Zone in Resected Human Stomachs. Anatomical outline and Parietal-Cell and Gastrin-Cell Characteristics in Peptic Ulcer Disease. Scand.J.Gastroent., 13, 685 - 691 (1978)

TONGEN, L.A.: The quantitative relationship between parietal cells and gastric acidity. Surgery, 28, 1009 - 1015 (1950)

VANZANT, Frances R., ALVAREZ, Walter C., EUSTERMAN, George B., DUNN, Halbert L., BERKSON, Joseph: The normal range of gastric acidity from youth to old age. An analysis of 3,746 records. Arch.Intern.Med., 49, 345 - 359 (1932)

WALDER, Arnold J., LUNSETH, John B.: A Technic for Separation of the Cells of the Gastric Mucosa. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 112, 494 - 496 (1963)

Lebenslauf

Am 27. August 1958 wurde ich, Ulrike Brigitte Eichhorst, als Tochter des Betriebsleiters Georg Eichhorst und seiner Ehefrau Herta, geb. Bauer, in Ebingen geboren.

Von 1965 bis 1968 besuchte ich die Kirchgrabenschule in Ebingen und wechselte dann an das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium über, wo ich im Mai 1977 die Reifeprüfung ablegte.

Im Herbst 1977 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität Tübingen. 1979 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung und 1981 den I. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. 1982 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Universität Berlin, wo ich auch das Humanmedizinstudium fortsetzte. Den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung machte ich im März 1983. Das Praktische Jahr absolvierte ich anschließend in Lehrkrankenhäusern der FU Berlin mit Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde als Wahlfach. Im September 1983 legte ich die Zahnärztliche Vorprüfung ab. Am 13. Juni 1984 beschloß ich das Studium der Humanmedizin mit dem 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.